ÜBER EINIGE NEUE PHOSPHORAZOVERBINDUNGEN UND IHRE REAKTIONSWEISE MIT CARBONSÄUREN UND SÄUREANHYDRIDEN

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Würde eines Doktors der Philosophie

vorgelegt der

Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der Universität Basel

von

Urs Arthur Giger

aus Niedergösgen/SO

1970

Clausthal-Zellerfeld 1970

W. Bönecke, Photo-Offsetdruck

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546022_0032

ÜBER EINIGE NEUE PHOSPHORAZOVERBINDUNGEN UND IHRE REAKTIONSWEISE MIT CARBONSÄUREN UND SÄUREANHYDRIDEN

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Würde eines Doktors der Philosophie

vorgelegt der

Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der Universität Basel

von

Urs Arthur Giger

aus Niedergösgen/SO

Clausthal-Zellerfeld 1970

W. Bönecke, Photo-Offsetdruck

Genehmigt von der Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
auf Antrag der

Herren Professoren

Dr. M. Brenner und Dr. C.A. Grob

Basel, den 3. März 1970

Prof. Dr. S. Fallab
Dekan

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Die vorliegende Arbeit wurde unter der Leitung von
Herrn Professor Dr. M. Brenner
im Institut für Organische Chemie der Universität
Basel ausgeführt.

Herrn Professor Dr. M. Brenner möchte ich für seine stete
Hilfe und das Interesse, das er dieser Arbeit entgegen-
brachte, herzlich danken.

Meinen lieben Eltern gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

Theoretischer Teil

		Seite
1.	Einleitung	1
2.	Zur Literatur über die Verbindungen des 3-wertigen Phosphors mit Stickstoff	4
2.1.	Nomenklatur organischer P^{III}-Verbindungen	4
2.2.	Darstellung von P^{III}-N-Verbindungen	6
2.2.1.	Amide des 3-wertigen Phosphors	6
2.2.2.	Phosphorazoverbindungen	7
2.3.	Eigenschaften von P^{III}-N-Verbindungen	10
2.3.1.	Die Bindungsverhältnisse in den Verbindungen des 3-wertigen Phosphors	10
2.3.2.	Chemische Eigenschaften	13
2.4.	Die Bedeutung der P^{III}-N-Verbindungen in der Peptidchemie	15
3.	Eigene Arbeiten über Imide von phosphonigen Säuren und deren Verwendung zur Synthese von Peptiden	18
3.1.	Alkyl- und Aryldichlorphosphine	20
3.1.1.	Darstellung	20
3.1.2.	Eigenschaften	21
3.2.	Darstellung von Phosphonigsäureimiden durch Umsetzung von Aminosäureestern mit Alkyl- und Aryldichlorphosphinen	22
3.3.	Die Reaktionen von Phosphonigsäureimiden mit N-acylierten Aminosäuren	25
3.3.1.	Vergleich der Reaktivität verschiedener Phosphonigsäureimide mit N-Z-Aminosäuren	30

Seite

3.3.2. Untersuchung der Racemisierungstendenz bei Peptidsynthesen mit Phosphonigsäureimiden 32
3.3.2.1. Racemisierungsmechanismen 32
3.3.2.2. Methoden zur Racemisierungsuntersuchung 34
3.3.2.3. Racemisierung bei Peptidsynthesen mit Phosphonigsäuredichloriden 37
3.3.3. Vorstellung über den Verlauf der Reaktion 41

4. Die Reaktionen von Phosphonigsäureimiden mit Säureanhydriden 43
4.1. Bernsteinsäureanhydrid 44
4.2. N-Carboxyanhydride 48
4.3. Benzoesäureanhydrid 56

5. Die Umsetzung von Phosphonigsäureimiden mit CO_2 57

Experimenteller Teil

		Seite
1.	Allgemeines	63
2.	Peptidsynthesen unter Verwendung von Phosphonigsäuredichloriden	66
2.1.	Herstellung der Ausgangssubstanzen	66
2.2.	Peptidsynthesen mit Aethylphosphordichlorid	71
2.3.	Peptidsynthesen mit Phenylphosphordichlorid	74
2.4.	Peptidsynthesen mit (4-Cyan-phenyl)-dichlorphosphin	75
2.5.	Peptidsynthesen nach der Phosphorazomethode mit Phosphortrichlorid zum Vergleich der Reaktivität gegenüber den Methoden mit Phosphordichloriden	75
3.	Untersuchung der Racemisierung bei Peptidsynthesen mit Phosphonigsäuredichloriden	77
3.1.	Gaschromatographischer Racemisierungstest nach F. Weygand	77
3.1.1.	Darstellung der Ausgangs- und Vergleichssubstanzen	77
3.1.2.	Racemisierung bei der Synthese von N-TFA-L-Pro-?-Val-L-Pro-OMe mit $RPCl_2$	81
4.	Die Reaktionen von Phosphonigsäureimiden mit Säureanhydriden	83
4.1.	Die Umsetzung von EtPGlyOEt mit Bernsteinsäureanhydrid	83
4.2.	Die Umsetzung von EtPGlyOR mit Phe-NCA	86
4.2.1.	Versuche zur Charakterisierung des Reaktionsproduktes aus der Umsetzung von EtPGlyOR mit Phe-NCA	87

Seite

4.2.1.1. Die Umsetzung mit Benzylalkohol 87
4.2.1.2. Die Umsetzung mit Z-Glycin 88
4.3. Die Umsetzung von RPGlyOR' mit Benzoesäureanhydrid 92

5. Die Umsetzung von Phosphonigsäureimiden mit CO_2 94
5.1. Allgemeines 94
5.2. Die Reaktion von RPGlyOR' mit CO_2 94
5.2.1. Allgemeine Arbeitsvorschrift 94
5.2.2. Carbonyl-diglycin-diester, hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 5.2.1. 95
5.2.3. Versuche zur Charakterisierung des Reaktionsproduktes aus der Umsetzung von RPGlyOR' mit CO_2 97

Zusammenfassung 100

Literaturverzeichnis 103

Curriculum vitae 107

Verzeichnis der Abkürzungen

In der vorliegenden Arbeit werden folgende Abkürzungen und Symbole verwendet:

abs.	absolut	Me	Methyl-
AcOH	Eisessig	NCA	N-Carboxyanhydrid
Ae	Aether	PAe	Petroläther
As	Aminosäure (allg.)	Ph	Phenyl-
Be	Benzol	Ø	
br	breit	Py	Pyridin
Bz	Benzyl-	Qa	Quartett
Bzo	Benzoyl-	S	Singlett
D	Dublett	Sch	Aminoschutzgruppe
DC	Dünnschichtchromatogramm	T	Triplett
EE	Essigester	tBu	teriär butyl-
Et	Aethyl-	THF	Tetrahydrofuran
HV	Hochvakuum	Vak.	Vakuum
ko	komplex	Z	Carbobenzoxy
LM	Lösungsmittel	ZT	Zimmertemperatur

Die Aminosäurereste sind nach E. Brand (88) abgekürzt.

Die Bezeichnung von Strukturformeln in Reaktionsschematas im theoretischen Teil erfolgt mit römischen Ziffern. Die Nummerierung ist nicht fortlaufend und beginnt in jedem Kapitel bei I.

Im experimentellen Teil werden die Substanzen mit arabischen Ziffern bezeichnet, z.B. 1*; wurde eine Substanz auf verschiedene Arten hergestellt, so erfolgt die Bezeichnung der Reihe nach mit 1a*, 1b* usw.

Theoretischer Teil

1. Einleitung

Die Peptidsynthese ist charakterisiert durch die Bildung einer Amidbindung zwischen der Carboxylgruppe einer α-Aminosäure AS_1 und der Aminogruppe einer zweiten α-Aminosäure AS_2. Im Prinzip ist die einzige thermodynamische Bedingung zum Ablauf dieser Reaktion - die Aufhebung der dipolaren Struktur der Aminosäuren - bereits in einfachen Aminosäureestern erfüllt. Die Kupplung eines solchen Esters mit Aminen oder Aminosäuren ist eine Frage der Kinetik der Reaktion:

$$RCO\text{-}OR' + NH_2R'' \xrightarrow{\text{Katalysator}} RCO\text{-}NHR'' + R'OH$$

Bis heute sind, ausser den Enzymen, keine wirklich brauchbaren Katalysatoren für diese Reaktion bekannt. Die meisten der in der Peptidchemie zur Beschleunigung des peptidbildenden Schrittes angewendeten Verfahren lassen sich in zwei Klassen einteilen(84):

I. Intermolekulare Amidbildung

Anstelle von Aminosäureestern RCOOR' werden sogenannte " aktivierte Aminosäuren " RCOX in die Reaktion eingesetzt (X=Cyanmethyl-, Thiophenyl-, p-NO_2-Phenylester usw.). Der Austausch von -OR' durch -X bewirkt aber nicht nur eine Erhöhung der Reaktivität im kinetischen Sinne (Erniedrigung der Arrhenius-Aktivierungsenergie), sondern gleichzeitig auch eine Erhöhung der freien Energie von RCOX und somit eine Verminderung der Selektivität der Kupplungsreaktion.
Das Bestreben, immer bessere Aktivierungsgruppen -X zu finden, führte in vielen Fällen zu Ueberaktivierung der Carboxylkomponente. Die Folgen davon sind:

- Nebenprodukte durch spontane Zersetzung von RCOX und ungewollte Nebenreaktionen von RCOX mit ungeschützten funktionellen Gruppen, inklusive Amidgruppierungen,
- Racemisierung.

II. Intramolekulare Amidbildung

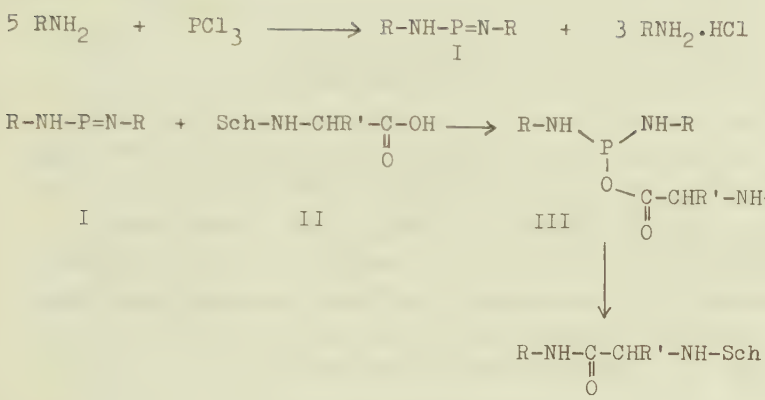
Nach Arrhenius gilt bei einer gegebenen Temperatur für die Geschwindigkeitskonstante folgende Beziehung:

$$k = A \cdot e^{-E/RT}$$ A = Arrheniusfaktor (Stossfaktor)

Der relativ langsame Verlauf der Reaktion eines Aminosäureesters mit einem Amin oder einer Aminosäure zum Amid hat seinen Grund weniger in einer hohen Aktivierungsenergie E als in einem relativ kleinen A-Wert. Eine Vergrösserung von A würde somit eine Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit bewirken, ohne dass RCOX überaktiviert werden müsste. Die Grösse von A (Stossfaktor) ist abhängig von der Anzahl und vom sterischen Verlauf der Kollisionen zwischen den reaktiven Zentren der beiden Reaktionspartner. So ist A besonders gross, wenn die Amidbildung zwischen einer Aminogruppe und einer aktivierten Carboxylgruppe desselben Moleküls, das heisst intramolekular, erfolgt. In diesem Falle kann -X so gewählt werden, dass keine Ueberaktivierung eintritt. Da es sich bei intramolekularen Prozessen im Gegensatz zu intermolekularen Prozessen um Reaktionen erster Ordnung handelt, ist die Halbwertszeit unabhängig von der Konzentration der Edukte. Dieser Umstand wirkt sich vor allem dann aus, wenn eine Reaktion ihrem Ende und somit die Konzentration der Edukte dem Endwert Null entgegengeht.

Das Konzept der intramolekularen Amidbildung ist zum Teil bei der sogenannten Phosphorazomethode (15,16,17,18,19) und bei der verwandten Phosphitestermethode (10,21,22) verwirklicht: Die Reaktion der Phosphorazoverbindung I mit einer N-geschützten Aminosäure II verläuft vermutlich über ein gemischtes Anhydrid III. Die Peptidbildung kommt durch intramolekulare Reaktion der aktivierten Carboxylgruppe der ersten Aminosäure mit der Aminogruppe der zweiten Aminosäure

zustande:



Die Methode weist folgende Nachteile auf:

- Die Reaktion verläuft relativ langsam und erfordert zur Beschleunigung erhöhte Temperaturen.
- Die Peptidknüpfung nach der Phosphorazomethode ist racemisierungsanfällig, was auf Ueberaktivierung der Carboxylgruppe im gemischten Anhydrid III hindeutet.

Diese Gegebenheiten bilden den Ausgangspunkt für die vorliegende Arbeit. Es sollte geprüft werden, ob sich die Geschwindigkeit des peptidbildenden Schrittes durch Substituenteneinfluss am Phosphoratom erhöhen und damit die Racemisierungstendenz herabsetzen lässt. Zur Abklärung dieser Frage wurde das klassische Reagens PCl_3 durch die Phosphonigsäuredichloride C_2H_5-PCl_2, C_6H_5-PCl_2 und p-CN-C_6H_4-PCl_2 ersetzt und der Einfluss dieser Aenderung auf die Reaktionsgeschwindigkeit und Racemisierungstendenz untersucht.
Weiter schien es interessant, die chemische Reaktivität der durch Umsetzung von Phosphonigsäuredichloriden mit Aminosäureestern erhaltenen Phosphonigsäureimide mit Carbonsäurederivaten abzuklären.

2. Zur Literatur über die Verbindungen des 3-wertigen Phosphors mit Stickstoff

2.1. Nomenklatur organischer P^{III}-Verbindungen

Die von der internationalen Union für reine und angewandte Chemie (I.U.P.A.C.) und der Chemical Society (80) erarbeiteten Richtlinien zur Bezeichnung von organischen P^{III}-Verbindungen lassen sich vielfach nicht ohne wesentliche Abwandlungen in den deutschen Sprachgebrauch übertragen. In der vorliegenden Arbeit werden die organischen Phosphorverbindungen nach einem Nomenklaturschema benannt, das in Houben Weyl, "Methoden der organischen Chemie" (83), beschrieben ist.

Die Benennung der von Phosphorwasserstoff PH_3 abstammenden primären, sekundären und tertiären Phosphine und Phosphoniumverbindungen erfolgt analog den entsprechenden Stickstoffverbindungen:

RPH_2	primäres Phosphin
R_2PH	sekundäres Phosphin
R_3P	tertiäres Phosphin

Alle andern Verbindungsgruppen werden nach der zugrundeliegenden Säure bezeichnet (in Klammern werden jeweils eingebürgerte, nicht systematische Benennungsarten angeführt).

$P(OH)_3$	phosphorige Säure
$RP(OH)_2$	phosphonige Säure
$R_2P(OH)$	phosphinige Säure

Dementsprechend lauten die Bezeichnungen für folgende Verbindungen:

$(RO)PX_2$	Phosphorigsäureester-dihalogenid (Dihalogenphosphit)
RPX_2	Phosphonigsäure-dihalogenid (Dihalogenphosphin)
$RP(OR')X$	Phosphonigsäureester-halogenid
$RP(NR'_2)_2$	Phosphonigsäure-diamid
R_2PX	Phosphinigsäure-halogenid
$R_2PNR'_2$	Phosphinigsäure-amid

Verbindungen der Zusammensetzung $(R-\overset{|}{P}-\overset{|}{N}-R')_n$ sind polymer und enthalten keine -P=N- Doppelbindung. Sie werden als "Imide" bezeichnet (allgemein übliche Bezeichnung für Verbindungen mit zwei Säureresten am gleichen Stickstoffatom).

$(R-\overset{|}{P}-\overset{|}{N}-R')_n$	Phosphonigsäure-imid
$(Cl-\overset{|}{P}-\overset{|}{N}-R)_n$	Phosphorigsäurechlorid-imid (Phosphorazochlorid)
$(R-NH-\overset{|}{P}-\overset{|}{N}-R)_n$	Phosphorigsäureamid-imid (Phosphorazoverbindung)

2.2. Darstellung von P^{III}-N - Verbindungen

2.2.1. Amide des 3-wertigen Phosphors

Die Klasse der P^{III}-Amide beziehungsweise -Imide wurde bereits um 1900 von A. Michaelis und seiner Schule systematisch untersucht (1,3).
Phosphortrihalogenide I, Phosphorigsäureester-dihalogenide II (Dihalogenphosphite) wie auch Phosphonigsäure-dihalogenide (Dihalogenphosphine) III reagieren mit primären und sekundären Aminen unter Bildung von Phosphorigsäurehalogenid-amiden IV, Phosphorigsäureester-halogenid-amiden V oder Phosphorigsäureester-diamiden VI resp. Amiden der phosphonigen Säuren VII:

$$PX_3\ \text{I} + 2\ R_2NH \longrightarrow R_2NPX_2\ \text{IV} + R_2NH.HX$$

$$PX_3 + 4\ R_2NH \longrightarrow (R_2N)_2PX + 2\ R_2NH.HX$$

$$PX_3 + 6\ RNH_2 \longrightarrow (RNH)_3P + 3\ RNH_2.HX$$

$$R'OPX_2\ \text{II} + 2\ R_2NH \longrightarrow (R'O)XPNR_2\ \text{V} + R_2NH.HX$$

$$R'OPX_2 + 4\ R_2NH \longrightarrow R'OP(NR_2)_2\ \text{VI} + 2\ R_2NH.HX$$

$$R'PX_2\ \text{III} + 4\ R_2NH \longrightarrow R'P(NR_2)_2\ \text{VII} + 2\ R_2NH.HX$$

Im allgemeinen werden für jedes ersetzbare Halogenatom 2 Mol Amin in die Reaktion eingesetzt (1,2,3,4,5). Die Reaktionen werden in inerten Lösungsmitteln durchgeführt (Aether, Petrolaether, Benzol, Toluol, Pyridin).

2.2.2. Phosphorazoverbindungen [1]

Verlaufen die Reaktionen von sekundären Aminen mit P^{III}-halogeniden meist unter nucleophiler Substitution von Halogen durch Aminstickstoff, so gehen die Umsetzungen mit primären Aminen oft unter Abspaltung von HX weiter [2], wobei sogenannte Phosphorazoverbindungen mit formal einer -P=N-Doppelbindung erhalten werden (3,4,6,7):

$$PCl_3 + 5\ RNH_2 \longrightarrow \left[\begin{array}{c} R\text{-}NH\text{-}P\text{-}NH\text{-}R \\ \quad\quad | \\ \quad\quad Cl \end{array}\right] + 2\ RNH_2.HCl$$

$$\downarrow$$

$$R\text{-}NH\text{-}P{=}N\text{-}R + RNH_2.HCl$$

Aliphatische Phosphorazoverbindungen bilden beim Erhitzen nicht destillierbare Harze und konnten bisher nie analysenrein dargestellt werden. Auf ihre Struktur wurde anhand von Vergleichen mit den kristallisierten aromatischen Phosphorazoverbindungen geschlossen, die sich unter bestimmten Vorsichtsmassnahmen analysenrein erhalten lassen. Das Molekulargewicht dieser Verbindungen entspricht dabei einer dimeren

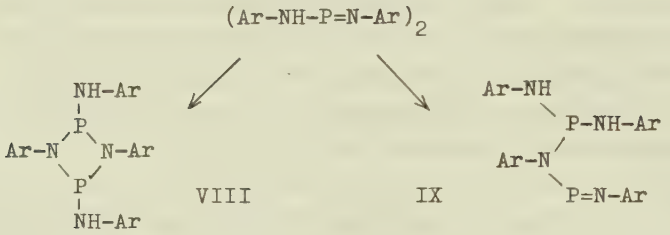
---

1) Eingebürgerter Name nach A. Michaelis et al. (3) für Verbindungen mit formal einer -P=N-Doppelbindung.

2) Unseres Wissens ist es bis heute erst in einem Falle gelungen, eine Verbindung mit einer -PX-NH-Bindung zu isolieren (58):

$$H_2N\text{-}CH_2\text{-}CH(CH_3)_2 + CH_3PF_2 \longrightarrow \begin{array}{l} CH_3 \\ \diagdown \\ \quad P\text{-}NH\text{-}CH_2\text{-}CH(CH_3)_2 \\ \diagup \\ F \end{array}$$

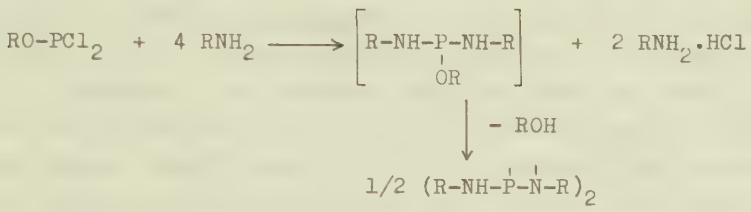
Form, für welche folgende Strukturen vorgeschlagen werden (6,8):



Von Goldschmidt et al. (8) wird der offenen Struktur IX gegenüber der Ringstruktur VIII der Vorzug gegeben. Es muss jedoch darauf hingewiesen werden, dass Struktur IX eine -P=N- Doppelbindung voraussetzen würde, was der Auffassung widerspricht, wonach in Verbindungen des 3-wertigen Phosphors p_{π} -p_{π} -Bindungen unstabil sind. In der Tat sind -P=N- Doppelbindungen auch noch nie experimentell nachgewiesen worden (vgl. Kap. 2.3.1.).

Bei längerem Erhitzen primärer aromatischer Amin-Hydrochloride mit einem Ueberschuss an Phosphortrichlorid bilden sich Phosphorigsäurechlorid-imide (Phosphazochloride), die durch sorgfältiges Entfernen des überschüssigen Phosphortrichlorids isoliert werden können und die mit Aminen ebenfalls zu den entsprechenden Phosphorazoverbindungen weiterreagieren (6,7):

Bei der Reaktion von Phosphorigsäurester-dichloriden (Dichlorphosphiten) $ROPCl_2$ mit 4 Mol eines primären Amins entsteht intermediär das Phosphorigsäureester-diamid, das jedoch unter Alkoholabspaltung in die Phosphorazoverbindung übergeht (9,10):



Werden Dichlorphosphite mit 3 Mol eines primären Amins in einem inerten Lösungsmittel umgesetzt, so wird direkt ein Phosphorigsäureester-imid erhalten:

Analog zu den Phosphorazoverbindungen scheinen jedoch auch diese Verbindungen in dimerer Form zu existieren. Ueber ihre Struktur liegen jedoch keine genauen Untersuchungsergebnisse vor (43).

2.3. Eigenschaften von P^{III}-N - Verbindungen

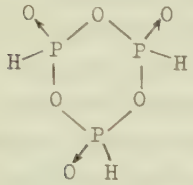
2.3.1. Die Bindungsverhältnisse in den Verbindungen des 3-wertigen Phosphors

Die Verteilung der Valenzelektronen des Phosphoratoms entspricht mit $3s^2\ 3p^3$ jener von Stickstoff mit $2s^2\ 2p^3$. Wie dort stehen die drei unpaarigen Elektronen in den 3p-Orbitalen formal zur Ausbildung von Bindungen zur Verfügung. Anders als beim Stickstoff sind solche Bindungen in den pyramidalen Verbindungen vom Typ PX_3 verwirklicht, indem die Bindungswinkel in diesen Verbindungen nur wenig grösser als 90° sind, wie sie für reine p-Orbitale erwartet werden. So sind z.B. die Winkel von 93° in PH_3 verglichen mit 107° in NH_3 ein Indiz dafür, dass die Tendenz zur sp^3-Hybridisierung in P^{III}-Verbindungen wesentlich geringer ist als in den entsprechenden Stickstoffverbindungen. Dies wird auch durch das geringe Dipolmoment von Phosphin (0,55 D) verglichen mit 1,45 D für Ammoniak bestätigt; das einsame Elektronenpaar besetzt in NH_3 im wesentlichen ein sp^3-Orbital, was zu einer grösseren Delokalisierung führt als in PH_3, wo sich das einsame Elektronenpaar in einem kugelsymmetrischen 3s-Orbital aufhält. Entsprechend ist auch die Basizität von Phosphinen wesentlich geringer als bei analogen Aminen, da z.B. die Protonierung von PH_3 zum tetraedrischen PH_4^+ - Ion die Umwandlung von praktisch reinen 3p-Orbitalen zu sp^3-hybridisierten Orbitalen voraussetzt.

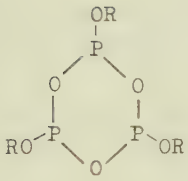
p_π-p_π -Bindungen in P^{III}-Verbindungen

Auf Grund von Untersuchungen über Bindungslängen und -enthalpien scheint es heute als gesichert, dass Verbindungen des 3-wertigen Phosphors keinen oder nur äusserst geringen Anteil an p_π-p_π -Bindungen zeigen (44,45). So sind viele Phosphorverbindungen, in denen eine gewisse Stabilisierung durch

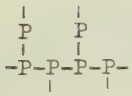
$p_{\pi}-p_{\pi}$ -Bindung erwartet werden könnte, unstabil und existieren unter normalen Bedingungen nur als Polymere, während die entsprechenden Stickstoffverbindungen stabil sind:



$(HO-P=O)_3$ HO-N=O



$(RO-P=O)_3$ RO-N=O



$(P\equiv P)_n$ $N\equiv N$

Das Fehlen von Strukturen mit Mehrfachbindungen, wie sie zwischen den Elementen der ersten Periode Kohlenstoff, Stickstoff und Sauerstoff auftreten, ist charakteristisch für die Elemente der zweiten Periode. Die Bedingungen für eine gute Ueberlappung zur Bildung von $p_{\pi}-p_{\pi}$ -Bindungen sind zwar gegeben für benachbarte 2p-Orbitale, sehr viel weniger aber für 3p-Orbitale; letztere sind diffuser als 2p-Orbitale und der zwischenatomare Abstand ist grösser. Nach Pitzer (46) ist dafür die Abstossung der gefüllten K und L Schalen der Elemente der zweiten Periode verantwortlich.

d-Orbitalbeteiligung im Uebergangszustand

Ein weiterer Unterschied zwischen den Elementen der ersten und zweiten Periode ergibt sich aus der Tatsache, dass die letzteren gegebenenfalls d-Orbitale zur Ausbildung von Bindungen zur Verfügung haben. Obwohl die Verbindungen des 3-wertigen Phosphors von dieser Möglichkeit keinen Gebrauch zu machen scheinen, können bei Substitutionsreaktionen Zustände auftreten, die durch d-Orbitalbeteiligung stabilisiert werden. Ein Beispiel bietet die Hydrolyse von PCl_3 zu H_3PO_3, wogegen NCl_3 unter hydrolytischen Bedingungen in NH_3 übergeht:

$$PCl_3 + 3\,H_2O \longrightarrow H_3PO_3 + 3\,HCl \qquad (A)$$

$$NCl_3 + 3\,H_2O \longrightarrow NH_3 + 3\,HOCl \qquad (B)$$

Nach F.A. Cotton (47) erfolgt (A) über eine Koordination zwischen Phosphoratom und Sauerstoffatom der angreifenden Wassermolekel dank einem Elektronenübergang aus einem p-Orbital am Sauerstoff in ein d-Orbital am Phosphor. In (B) ist ein analoger Vorgang unmöglich.
Danach wäre also der Unterschied zwischen (A) und (B) kinetisch bedingt. Man kann indessen auch eine thermodynamische Kontrolle des Reaktionsverlaufs postulieren: Der Elektronegativitätsunterschied zwischen Phosphor und Sauerstoff ist grösser als jener zwischen Phosphor und Wasserstoff; ebenso ist der Unterschied zwischen Stickstoff und Wasserstoff grösser als jener zwischen Stickstoff und Sauerstoff (Elektronegativitäten nach Pauling: H 2,1 / O 3,5 / N 3,0 / P 2,1).

2.3.2. Chemische Eigenschaften

Die Verbindungen des dreiwertigen Phosphors reagieren sowohl elektrophil (starke Polarisierbarkeit des Phosphoratoms), wie auch nucleophil (einsames Elektronenpaar und relativ tiefes Ionisationspotential für ein Elektron im 3s-Orbital).

I. Elektrophile Addition an P^{III}-N - Verbindungen

Als Beispiel für eine elektrophile Addition am Phosphor kann die Reaktion von Aminphosphinen mit Methyljodid angesehen werden (75). Wird ein Phosphinigsäureamid mit Methyljodid versetzt, so entsteht nicht, wie vorerst erwartet, ein Ammoniumsalz, sondern ein Phosphoniumsalz:

$$(CH_3)_2N\text{-}P(CH_3)_2 \xrightarrow{CH_3J} (CH_3)_2N\text{-}\overset{+}{\underset{\displaystyle CH_3}{P}}(CH_3)_2 \quad J^-$$

Die stark verminderte Basizität des Stickstoffs in P^{III}-N - Verbindungen ist nach G. Ewart et al. eine Folge von p_π -d_π-Wechselwirkungen zwischen den gefüllten p-Orbitalen des Stickstoffs mit den freien d-Orbitalen des Phosphors, was zu einer Verminderung der Elektronendichte am Stickstoff führt.

Es ist jedoch auch denkbar, dass die Ursache für das aussergewöhnliche Verhalten der P^{III}-N - Verbindung rein sterischer Natur ist. So haben W.A. Henderson et al. (48) die Quaternisierung tertiärer Phosphine untersucht und gezeigt, dass diese Verbindungen stärkere Nucleophile sind als die entsprechenden Amine. Auf Grund von Entropiemessungen muss angenommen werden, dass die Unterschiede in der Nucleophilie

von Aminen und Phosphinen mit den sterisch ungünstigeren, gedrängten Verhältnissen am kleineren Stickstoffatom zu erklären sind.

II. Nucleophile Substitution an P^{III}-N - Verbindungen

Besonders reaktiv gegen nucleophile Reagenzien sind Phosphorverbindungen mit elektronegativen Substituenten, wie sie die Verbindungen des 3-wertigen Phosphors mit Stickstoff darstellen. Dies soll anhand der Phosphinigsäureamide (Aminophosphine) $R_2N\text{-}PR_2$ erläutert werden. Letztere reagieren unter Spaltung der P^{III}-N - Bindung in der Weise, dass ein nucleophiler Rest an den Phosphor, ein elektrophiler Rest an den Stickstoff geht:

$$(CH_3)_2N\text{-}PR_2 + H_2O \longrightarrow R_2POH + (CH_3)_2NH$$
$$+ R'OH \longrightarrow R_2POR' + (CH_3)_2NH$$
$$+ R'MgX \longrightarrow R_2PR' + (CH_3)_2N\text{-}MgX$$
$$+ NH_3 \longrightarrow (R_2P)_3N + (CH_3)_2NH$$
$$+ HCl \longrightarrow R_2PCl + (CH_3)_2NH.HCl$$
$$+ R'COOH \longrightarrow R'CO\text{-}N(CH_3)_2 + R_2POH \quad 1)$$

---

1) Eigene Versuche haben gezeigt, dass sich das Reaktionsprodukt aus der Umsetzung von Diphenylchlorphosphin mit einem Aminosäureester in Pyridin mit einer N-geschützten Aminosäure zum N-geschützten Dipeptidester umsetzen lässt:

$$\emptyset_2PCl + H_2N\text{-}CH_2\text{-}COOR \xrightarrow{Py} \emptyset_2P\text{-}NH\text{-}CH_2\text{-}COOR + Py.HCl$$
$$\downarrow \text{ Sch-NH-CHR'-COOH}$$
$$Sch\text{-}NH\text{-}CHR'\text{-}CO\text{-}NH\text{-}CH_2\text{-}COOR$$

In ähnlicher Weise wie Aminphosphine reagieren auch die in dimerer Form vorliegenden Phosphorazoverbindungen mit Verbindungen, die ein saures Proton enthalten (6,7,8):

$$1/2\ (R\text{-}NH\text{-}\overset{|}{P}\text{-}\overset{|}{N}\text{-}R)_2 + 1\ H_2O \longrightarrow R\text{-}NH\text{-}P(OH)NH\text{-}R$$

$$+ 3\ H_2O \longrightarrow P(OH)_3.RNH_2 + RNH_2$$

$$+ 5\ HCl \longrightarrow PCl_3 + 2\ RNH_2.HCl$$

$$+ 2\ AcOH \longrightarrow (HPO_2)_n + 2\ RNH\text{-}Ac$$

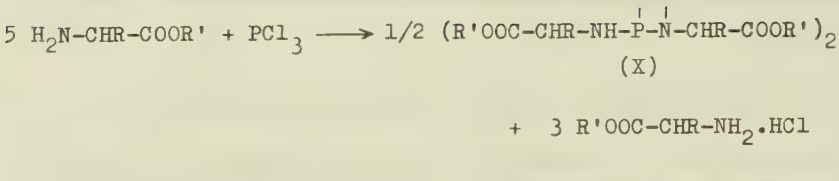
$$+ 3\ R'OH \longrightarrow P(OR')_3 + 2\ RNH_2$$

Es zeigt sich dabei, dass Protonierung des Stickstoffatoms die Oeffnung der -P-N- Bindung erleichtert. So werden die von H.W. Grimmel et al. (6) hergestellten aromatisch substituierten Phosphorazoverbindungen $(Ar\text{-}NH\text{-}\overset{|}{P}\text{-}\overset{|}{N}\text{-}Ar)_2$ von Wasser und Alkalien nur relativ langsam zersetzt, während sie durch Säuren sofort hydrolysiert werden.

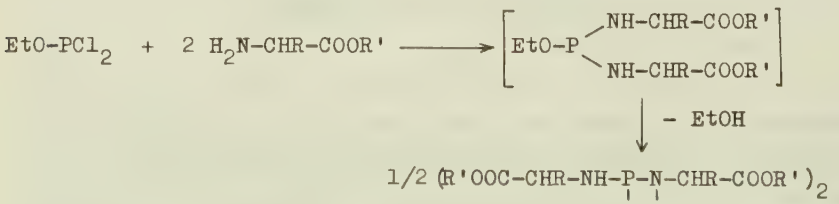
2.4. Die Bedeutung der P^{III}-N - Verbindungen in der Peptidchemie

Von der Möglichkeit der Amidbildung aus Phosphorazoverbindungen und Carbonsäuren (vgl. Kap. 2.3.2.) hat die synthetische Peptidchemie während einiger Zeit Gebrauch gemacht.
Die in situ hergestellten Phosphorazoverbindungen von Aminosäureestern oder Peptidestern werden in einem inerten Lösungsmittel (Benzol, Toluol oder Pyridin) mit 4 Aequivalenten einer N-geschützten Aminosäure (Sch-Aminosäure)

umgesetzt (15,16,17,18,19):



Als Modifizierungen der Phosphorazomethode können die Peptidsynthesen mit Phosphorigsäureäthylester-dichlorid (Aethyldichlorphosphit) $EtOPCl_2$ und Phosphorigsäurediäthylesterchlorid (Diäthylchlorphosphit) $(EtO)_2PCl$ angesehen werden. Wird Aethyldichlorphosphit mit 2 Aequivalenten Aminosäureester versetzt, so entsteht aus dem primär gebildeten Phosphorigsäureester-diamid (Aethylphosphit-diamid) unter Eliminierung von Alkohol die Phosphorazoverbindung, welche dann wie bei der Phosphorazomethode mit Sch-Aminosäuren weiterreagiert (vgl. Kap. 2.2.2. und Lit. 9).



In analoger Weise kann auch das durch Umsetzung von 1 Mol Aminosäureester mit 1 Mol $EtOPCl_2$ erhaltene Phosphorigsäureäthylesterimid (Aethylphosphitimid) mit Sch-Aminosäuren zum Sch-Peptidester umgesetzt werden (10):

Anderson et al. (21,22) setzten auch Phosphorigsäurediäthylester-amide (Diäthylphosphitamide) zu N-geschützten Peptidestern um; nachstehendes Reaktionsschema zeigt den formalen Verlauf:

$$(EtO)_2PCl + H_2N\text{-}CHR\text{-}COOR' \longrightarrow (EtO)_2P\text{-}NH\text{-}CHR\text{-}COOR'$$
$$(XI)$$

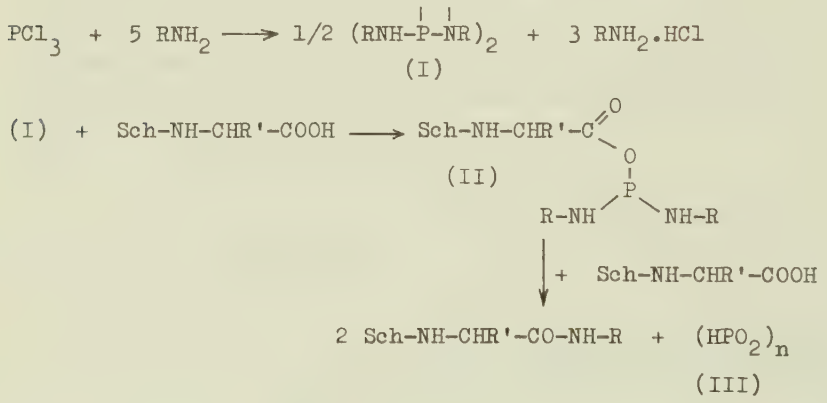
$$(XI) + Sch\text{-}NH\text{-}CHR''\text{-}COOH \longrightarrow Sch\text{-}NH\text{-}CHR''\text{-}CO\text{-}NH\text{-}CHR\text{-}COOR' + (EtO)_2POH$$

Allen diesen Reaktionen liegt offensichtlich ein nucleophiler Angriff von Carboxylat auf das Phosphoratom zugrunde.

3. Eigene Arbeiten über Imide von phosphonigen Säuren und deren Verwendung zur Synthese von Peptiden

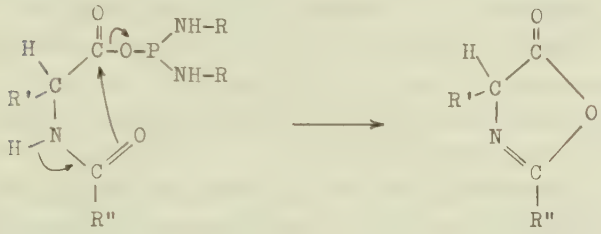
Nachdem die Anwendung von Phosphortrichlorid zur Aktivierung von Aminogruppen bei der Synthese von Peptiden von verschiedenen Arbeitsgruppen eingehend untersucht worden ist (15,16, 17,18,19), sollte nun die Verwendbarkeit von Phosphonigsäuredichloriden (Dichlorphosphinen) in der Peptidchemie geprüft werden.

Nach W. Grassmann et al. (24) soll der erste Reaktionsschritt bei der Umsetzung von Phosphorazoverbindungen I mit Carbonsäuren zu einer Anlagerung von Carboxylat an das elektrophile Phosphoratom und damit zur Bildung eines, allerdings nie gefassten, gemischten Anhydrids II führen:



Letzteres würde dann unter Beteiligung eines weiteren Carbonsäuremoleküls auf noch unabgeklärte Weise in zwei Molekeln Säureamid und eine polymere Modifikation von metaphosphoriger Säure III zerfallen. Die Umsetzung ist erfahrungsgemäss von einer starken Racemisierungstendenz begleitet, wenn

andere als Carbobenzoxy-geschützte Aminosäuren mit Phosphorazoverbindungen zur Reaktion gebracht werden. Offensichtlich verweilt im Reaktionsknäuel die gesamte Acylkomponente, oder vielleicht auch nur die Hälfte davon, lange genug in Anhydridform, um wenigstens teilweise in Richtung auf ein Oxazolon abzureagieren:



Solche Oxazolone sind racemisierungsanfällig, reagieren aber, vermutlich wie das ursprüngliche Anhydrid, mit Aminkomponente zu Säureamiden, sodass ihr intermediäres Auftreten hier nur aus der Racemisierung gefolgert werden kann.
So hypothetisch diese Auffassung ist, so lässt sich doch vermuten, dass die Racemisierung eine Folge konkurrenzierender Reaktionsweisen darstellt, und dass es möglich sein könnte, die eine oder andere Reaktionsart durch Substituenteneinfluss am Phosphoratom zu begünstigen. Unter diesem Gesichtspunkt ist in der vorliegenden Arbeit das klassische Reagens Phosphortrichlorid durch die Phosphonigsäuredichloride $EtPCl_2$, $PhPCl_2$ und p-CN-$PhPCl_2$ ersetzt und der Effekt dieser Aenderung auf den Reaktionsverlauf untersucht worden.

3.1. Alkyl- und Aryldichlorphosphine

3.1.1. Darstellung

Phosphonigsäuredihalogenide (Dihalogenphosphine) können durch Umsetzung der entsprechenden phosphonigen Säuren $RP(OH)_2$ oder Phosphonigsäurediester $RP(OR')_2$ mit Phosphortrichlorid oder durch Halogenierung von primären Phosphinen RPH_2 mit Halogenen oder Phosgen erhalten werden (22). Diese Reaktionen besitzen jedoch wenig präparative Bedeutung, da die entsprechenden Edukte meist am vorteilhaftesten aus den Dihalogenphosphinen selbst gewonnen werden.
Von präparativer Bedeutung ist die Umsetzung von Phosphortrihalogeniden mit organometallischen Verbindungen, z.B. mit Dialkyl- und Diarylquecksilberverbindungen (22). Die Reaktion erfolgt dabei meist in zwei Stufen:

$$R_2Hg + PCl_3 \longrightarrow RHgCl + RPCl_2$$

$$RHgCl + PCl_3 \longrightarrow HgCl_2 + RPCl_2$$

Eine weitere Möglichkeit zur Darstellung von Dihalogenphosphinen besteht in der Reduktion von Orthophosphonsäure-tetrahalogeniden $RPCl_4$ oder deren Aluminiumkomplexen (22):

$$3\ ArPCl_4 + 2\ P \longrightarrow 3\ ArPCl_2 + 2\ PCl_3$$

$$CH_3CH_2Cl + PCl_3 + 2\ AlCl_3 \longrightarrow \left[CH_3CH_2\overset{+}{P}Cl_3\right]\ Al_2Cl_7^-$$

$$\left[CH_3CH_2\overset{+}{P}Cl_3\right]\ Al_2Cl_7^- \xrightarrow{Al/Reduktion} CH_3CH_2PCl_2$$

3.1.2. Eigenschaften

Bei den Dihalogenphosphinen handelt es sich um äusserst reaktive, meist übelriechende Flüssigkeiten. Als Säurechloride zeigen sie deren bekannte Reaktionen:

- Bei der Behandlung mit Wasser gehen sie in heftiger Reaktion in die entsprechenden phosphonigen Säuren über:

$$RPCl_2 + 2\,H_2O \longrightarrow RP(OH)_2 + 2\,HCl$$

$$RP(OH)_2 \rightleftharpoons R\text{-}\overset{\overset{O}{\uparrow}}{\underset{\underset{H}{|}}{P}}\text{-}OH$$

- Mit Alkoholen reagieren sie, je nach den Reaktionsbedingungen, zu Phosphonigsäureester-halogeniden, Phosphonigsäuremonoestern oder -diestern.

- Durch stufenweises Umsetzen der Dihalogenphosphine mit sekundären Aminen sind Phosphonigsäureamid-halogenide und Phosphonigsäurediamide zugänglich (vgl. Kap. 2.2.1.). Die entsprechenden Reaktionen mit primären Aminen führen zu bisher nicht definierten Produkten (23).

- Die Phosphor-Kohlenstoff - Bindung ist im allgemeinen gegen hydrolytische Einflüsse stabil. Ausnahmen bilden solche Dihalogenphosphine, in denen das α-Kohlenstoffatom mehrere stark elektronegative Gruppen trägt, wie z.B. in Trichlormethyldichlorphosphin $Cl_3C\text{-}PCl_2$, das durch siedendes Wasser in Chloroform und phosphorige Säure gespalten wird.

3.2. Darstellung von Phosphonigsäureimiden durch Umsetzung von Aminosäureestern mit Alkyl- und Aryldichlorphosphinen

Bei der Reaktion von 1 Mol $RPCl_2$ mit 1 Mol eines Aminosäureesters in Pyridin oder in einem Lösungsmittel wie Benzol, Toluol oder Dioxan (allgemein aprotische Lösungsmittel) unter Zugabe von 2 Mol einer tertiären Base bildet sich in momentaner Reaktion ein Produkt IV, das bisher nie isoliert werden konnte. Auf Grund der folgenden Untersuchungsergebnisse muss ihm jedoch die Struktur eines Phosphonigsäureimids $RP{=}N\text{-}CHR\text{-}COOR'$ zugeschrieben werden:

- Bei der Reaktion mit Aminosäureestern werden beide Chloratome des $RPCl_2$ substituiert; die freigesetzte Salzsäure ist in Form von Pyridin-Hydrochlorid oder als Aminosäureester-Hydrochlorid quantitativ fassbar:

$$3\ H_2N\text{-}CHR\text{-}COOR' + 1\ RPCl_2 \xrightarrow{Be} 2\ HCl.H_2N\text{-}CHR\text{-}COOR' + IV$$

$$1\ HCl.H_2N\text{-}CHR\text{-}COOR' + 1\ RPCl_2 \xrightarrow{Py} 3\ Py.HCl + IV$$

$$1\ HCl.H_2N\text{-}CHR\text{-}COOR' + 2\ RPCl_2 \xrightarrow{Py} 3\ Py.HCl + IV$$

- Die IR-spektroskopische Untersuchung des Produktes IV im Reaktionsgemisch nach Entfernen des Pyridin-Hydrochlorids (bzw. Aminosäureester-Hydrochlorids) liefert folgende Ergebnisse:
  - keine P-Cl - Bande bei 485 cm^{-1} bzw. 565 cm^{-1}
  - keine NH- bzw. NH_2- Banden im Bereich 3300-3500 cm^{-1}

- Produkt IV reagiert mit 1 Mol einer Carbonsäure zum acylierten Aminosäureester weiter. Wird, in der Annahme, dass sich ein P^{III}-Diamid bildet und dieses mit 2 Mol Carbon-

säure reagieren könne, das Verhältnis $RPCl_2$: Aminosäureester wie 1 : 2 gewählt, so resultiert gleichwohl durch Umsetzen des entstehenden Zwischenproduktes mit 2 Mol einer Carbonsäure nur eine Ausbeute von $\ll 50\%$ an Acylaminosäureester (bezogen auf die eingesetzte Menge Aminosäureester).

$$RPCl_2 + H_2N\text{-}CHR\text{-}COOR' \xrightarrow{Py} IV \xrightarrow{R''COOH} R''\overset{\overset{O}{\|}}{C}\text{-}NH\text{-}CHR\text{-}COOR'$$

Mol:	1	1	1	100% Ausbeute[1)]
Mol:	1	2	2	50% Ausbeute

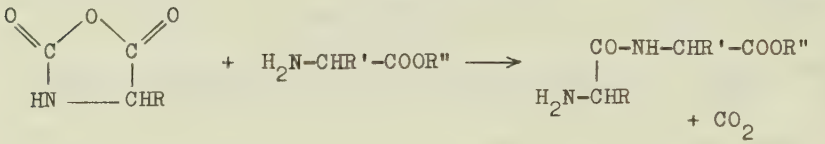
- Nach A.B. Burg et al. (12) können Phosphinigsäure-amide (Dialkylamino-dialkylphosphine) in der Gasphase mit wasserfreier Salzsäure reversibel wieder in Dialkylchlorphosphin und Amin gespalten werden:

$$(CH_3)_2N\text{-}P(CH_3)_2 \underset{2\ HN(CH_3)_2}{\overset{HCl\ anhydr.}{\rightleftharpoons}} ClP(CH_3)_2 + HN(CH_3)_2.HCl$$

Im Hinblick auf diese letztere Beobachtung stellt sich die Frage, ob die Reaktion von $RPCl_2$ mit Aminosäureestern infolge der Einstellung eines Gleichgewichts unvollständig bleibt. Die Ergebnisse der spektroskopischen Untersuchungen (keine P-Cl - Bande, keine NH- bzw. NH_2- Gruppe) lassen dies jedoch als unwahrscheinlich erscheinen. Ebenfalls gegen die Einstellung eines solchen Gleichgewichts spricht folgende Tatsache (vgl. Kap. 4.2.):
Wird ein Aminosäureester mit einem N-Carboxy-α-aminosäure-

[1)] Bezogen auf die Aminosäureester-Menge

anhydrid (im Folgenden kurz NCA benannt) umgesetzt, so beginnt unter CO_2-Entwicklung sofort eine Reaktion abzulaufen:



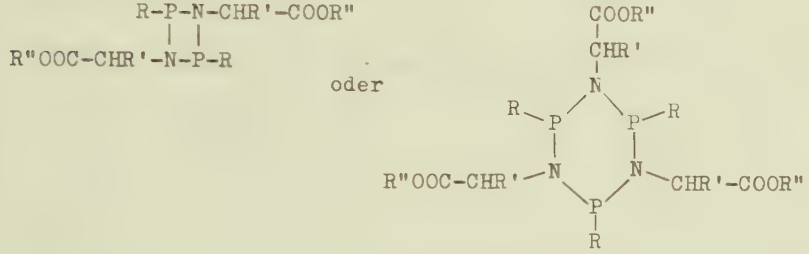
Bei der Umsetzung von Produkt IV mit einem NCA kann jedoch auch nach längerer Zeit keine CO_2-Entwicklung (Gasometer!) festgestellt werden. Bei Vorhandenseins eines Gleichgewichts im Sinne von A.B. Burg müsste jedoch CO_2 auftreten.

Die Ergebnisse dieser Untersuchungen legen den Schluss nahe, dass bei der Umsetzung von Alkyl- und Aryldichlorphosphinen mit primären Aminen in einem ersten Reaktionsschritt das Monochlor-monoamid der entsprechenden phosphonigen Säure gebildet wird und dass dieses sofort unter Abspaltung von Salzsäure in das entsprechende Imid übergeht. So sind auch bis heute in der Literatur noch nie Diamide der phosphonigen Säuren mit primären Aminen beschrieben worden.

Ueber die Struktur der fraglichen Phosphonimido-Aminosäureester können keine endgültigen Angaben gemacht werden, da sie bis heute noch nie in reiner Form erhalten wurden. Unter Berücksichtigung der Tatsache, dass die Verbindungen des 3-wertigen Phosphors mit formal einer -P=N- Doppelbindung immer in dimerer oder polymerer Form vorliegen (vgl. Kap. 2.3.1.), würde man jedoch eine ringförmige Struktur erwarten, da nur eine solche Molekülform mit den stöchiometrischen Gegebenheiten in Einklang zu bringen ist (die Verbindung enthält , wie erwähnt, keine Halogenatome mehr und das Ver-

hältnis von Aminkomponente (Aminosäureester) zu Phosphorkomponente ($RPCl_2$) verhält sich wie 1 : 1).

$(R-P-N-CHR'-COOR")_n$ mögliche Strukturformeln für Prod. IV:



Zur Nomenklatur

Die Imide von phosphonigen Säuren aus der Reaktion von 1 Mol Aminosäureester mit 1 Mol $RPCl_2$ sollen in den folgenden Ausführungen kurz als Phosphonigsäureimide oder mit dem Symbol RPAsOR' (As = Aminosäure) bezeichnet werden.
Dementsprechend lautet das Symbol für das Reaktionsprodukt aus der Umsetzung von $EtPCl_2$ mit Glycinäthylester EtPGlyOEt resp. PhPPheOMe für das Produkt aus der Reaktion von $PhPCl_2$ mit Phenylalaninmethylester.

3.3. Die Reaktionen von Phosphonigsäureimiden mit N-acylierten Aminosäuren

Die durch Umsetzung von Aminosäureestern oder von deren Hydrochloriden in einem inerten Lösungsmittel (Benzol, Toluol) unter Zugabe eines tertiären Amins oder in Pyridin erhaltenen Phosphonigsäureimide lassen sich mit Sch-Aminosäuren zu Sch-Dipeptidestern umsetzen. Es hat sich dabei gezeigt, dass die Reaktion bei Verwendung von Pyridin als Lösungsmittel

einheitlicher und rascher abläuft als in Benzol oder Toluol unter Zusatz eines tertiären Amins als Hydrochloridfänger.

$$RPCl_2 + H_2N\text{-}CH_2\text{-}COOR \xrightarrow{Py} R\text{-}\overset{|}{P}\text{-}\overset{|}{N}\text{-}CH_2\text{-}COOR + 2\ Py.HCl$$

IV

$$IV + Sch\text{-}NH\text{-}CHR'\text{-}COOH \longrightarrow Sch\text{-}NH\text{-}CHR'\text{-}CO\text{-}NH\text{-}CH_2\text{-}COOR + (RPO)_n$$

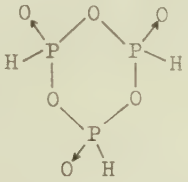
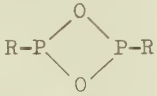
VI

Eine präparativ befriedigende Eintopfreaktion lässt sich auf folgende Art durchführen:

Der Aminosäureester oder das entsprechende Hydrochlorid wird in Pyridin gelöst und bei 0°C mit $RPCl_2$ versetzt; das Phosphonigsäureimid wird nicht isoliert. Nach 15 Minuten wird die Sch-Aminosäure (oder das Sch-Peptid bei Herstellung eines Polypeptids) zugegeben und das Reaktionsgemisch auf die gewünschte Reaktionstemperatur gebracht. Diese (20° bis 110°C) hängt von der sterischen Hinderung der Reaktionspartner ab. Auf den Racemisierungsgrad scheint sie keinen Einfluss auszuüben (vgl. Kap. 3.3.2.3.). Der Reaktionsverlauf kann dünnschichtchromatographisch verfolgt werden; man bricht die Reaktion ab, wenn die Aminkomponente verschwunden ist. Das einfache Isolierungsverfahren ist im experimentellen Teil , (Kap. 2.2.), beschrieben.

Ueber die Struktur der Phosphorderivate $(HPO_2)_n$ III und $(RPO)_n$ VI, die bei der Phosphorazomethode und bei der Peptidsynthese mit $RPCl_2$ entstehen, ist bis heute nichts bekannt. Aus der Stöchiometrie der Reaktionen und in Analogie

zu polymeren Phosphaten und Metaphosphaten kann auf cyclische Systeme geschlossen werden (25):

	III	VI
stöchiometrisch:	$(HPO_2)_n$	$(RPO)_n$
strukturell:		
	n=3 (willkürlich)	n=2 (willkürlich)

Peptidsynthesen mit Alkyl- und Aryldichlorphosphinen

(Uebersicht über die dargestellten Verbindungen)

Produkt	Nr. 1)	Aminkomp. .HCl	Säure-komponente	$RPCl_2$	Rkks. Bed. Min./ °C	Ausb. in %
Z-Gly-Gly-OEt	5*	Gly-OEt	Z-Gly	$EtPCl_2$	70 / 20°C	99%
					20 / 50°C	98%
Z-Val-Val-OMe (LL) 2)	9*	L-Val-OMe	Z-L-Val	do.	300 / 20°C	97%
Z-Val-Gly-OEt (L)	7*	Gly-OEt	Z-L-Val	do.	120 / 20°C	70%
Z-Ala-Gly-OEt	6*	Gly-OEt	Z-DL-Ala	do.	60 / 20°C	85%
Z-Val-Pro-OMe (LL)	8*	L-Pro-OMe	Z-L-Val	do.	90 / 20°C	90%
Bzo-Leu-Gly-OEt (L+D)	10*	Gly-OEt	Bzo-L-Leu	do.	1020 / 20°C	75%
					180 /100°C	91%
TFA-Pro-Val-Pro-OMe (LLL + LDL)		L-Pro-OMe	TFA-L-Pro-L-Val	do.	1380 / 20°C	89%
					180 /100°C	100%
Z-Gly-Phe-Gly-OEt	22a*	Gly-OEt	Z-Gly-DL-Phe	do.	120 /100°C	78%

1) Die angegebenen Nummern beziehen sich auf die Substanzbezeichnungen im experimentellen Teil

2) Sequentielle Konfiguration: Sie bezeichnet, beginnend bei der N-terminalen Aminosäure, der Reihe nach die Konfiguration der asymmetrischen Aminosäurereste; die Angaben beruhen auf peptidchemischer Erfahrung, ausser im Fall von Bzo-Leu-Gly-OEt und TFA-Pro-Val-Pro-OMe, die experimentell überprüft worden sind.

Produkt	Nr. 1)	Aminkomp. .HCl	Säure-komponente	$RPCl_2$	Rkks. Bed. Min. / °C	Ausb. in %
Z-Gly-Gly-OEt	5a*	Gly-OEt	Z-Gly	$\emptyset PCl_2$	300 / 20°C	92%
					90 / 50°C	95%
Z-Val-Val-OMe (LL)	9a*	L-Val-OMe	Z-L-Val	do.	1080 / 50°C	97%
Z-Val-Pro-OMe (LL)	8a*	L-Pro-OMe	Z-L-Val	do.	330 / 20°C	91%
Bzo-Leu-Gly-OEt (L+D)	10a*	Gly-OEt	Bzo-L-Leu	do.	180 /100°C	100%
TFA-Pro-Val-Pro-OMe (LLL + LDL)		L-Pro-OMe	TFA-L-Pro-L-Val	do.	1380 / 20°C	76%
					180 /100°C	100%
Z-Gly-Gly-OEt	5b*	Gly-OEt	Z-Gly	$pCN\text{-}\emptyset PCl_2$	70 / 20°C	86%
					30 / 50°C	100%
Z-Val-Pro-OMe (LL)	8b*	L-Pro-OMe	Z-L-Val	do.	90 / 20°C	90%
TFA-Pro-Val-Pro-OMe (LLL + LDL)		L-Pro-OMe	TFA-L-Pro-L-Val	do.	1380 / 20°C	85%
					180 /100°C	100%

3.3.1. Vergleich der Reaktivität verschiedener Phosphonigsäureimide mit N-Z-Aminosäuren

Die Bildung der Phosphonigsäureimide aus Alkyl- und Aryldichlorphosphinen und Aminosäureestern verläuft bei $0^{o}C$ innerhalb weniger Minuten ($\leqslant$ 10 Min.) und wird getrennt vom peptidbildenden Schritt durchgeführt.
In den folgenden Untersuchungen sollte nun geprüft werden, ob sich die Geschwindigkeit der Reaktion der P^{III}-N - Verbindung mit der Carboxylkomponente durch Einführen von Substituenten am Phosphor erhöhen lässt. Nach unserer Vorstellung über den Reaktionsverlauf (vgl. Kap. 3.3.3.) müsste der Angriff des Carboxylsauerstoffatoms am Phosphor (evtl. unter Beteiligung der freien d-Orbitale des Phosphors) umso leichter erfolgen, je niedriger die Elektronendichte am Phosphor ist.

Der Verlauf der Reaktionen wurde dünnschichtchromatographisch verfolgt. Da der N-aktivierte Aminosäureester auf der DC-Platte und an der Luft in den entsprechenden Aminosäureester zerfällt, kann die Abnahme der Esterkonzentration als Mass für das Fortschreiten der Reaktion genommen werden. Nach Beendigung der Reaktion wird sofort auf Neutralkörper aufgearbeitet und die Ausbeute an N-Z-Dipeptidester bestimmt.

Ohne allzu grosses Gewicht auf die quantitativen Aspekte der Versuchsergebnisse zu legen, lässt sich sagen, dass die Verwendung von Phosphonigsäureimiden anstelle von Phosphorazoverbindungen eine merkliche Beschleunigung der Peptidbildung zur Folge hat. Die relativ geringen Unterschiede in der Reaktivität (siehe Tabelle am Schluss dieses Kapitels) bei

$R = -CH_2-CH_3$ (+I Effekt)

$R = -C_6H_5$

$R = 4\text{-}CN\text{-}C_6H_4-$ (-I Effekt)

sind überraschend und stellen die Hypothese, dass die Elektronendichte am Phosphoratom einen entscheidenden Einfluss auf die Reaktivität der P^{III}-N - Verbindung ausübt, in Frage. Man müsste, wenn sich die Beobachtung an einem umfangreicheren Material bestätigte, vermuten, dass der geschwindigkeitsbestimmende Schritt nicht mit dem Angriff des Carboxylations auf das Phosphoratom identisch ist.

Versuchsergebnisse:

Aminkomp. AS_2-OR	Säurekomp. Z-AS_1	$RPCl_2$	Reaktions-		Ausbeute an Z-AS_1-AS_2-OR
			temp. (°C)	dauer (min.)	
GlyOEt	Z-Gly	$EtPCl_2$	20	70	99%
do.	do.	p-CN-ØPCl_2	20	70	86%
do.	do.	ØPCl_2	20	300	92%
do.	do.	PCl_3	20	1200	95%
do.	do.	$EtPCl_2$	50	20	98%
do.	do.	p-CN-ØPCl_2	50	20-30	100%
do.	do.	ØPCl_2	50	90	95%
L-ProOMe	Z-L-Val	$EtPCl_2$	20	90	91%
do.	do.	p-CN-ØPCl_2	20	90	90%
do.	do.	ØPCl_2	20	330	91%
do.	do.	PCl_3	20	1200	90%

3.3.2. Untersuchung der Racemisierungstendenz bei Peptidsynthesen mit Phosphonigsäureimiden

Die Tatsache, dass die Reaktionen bei der Synthese von Peptiden an funktionellen Gruppen durchgeführt werden, die vielfach in direkter Nachbarschaft zu einem asymmetrischen Zentrum stehen, erklärt die Bedeutung der Frage nach der Racemisierung bei Peptidsynthesen.

Wie frühere Untersuchungen zahlreicher Autoren gezeigt haben, tritt bei Kupplungsreaktionen nach der Phosphorazomethode immer dann Racemisierung ein, wenn Acetyl- oder Benzoylaminosäuren (26,27) oder Carbobenzoxypeptide in die Reaktion eingesetzt werden (28,24,29). S. Goldschmidt et al. (30) beobachteten keine Racemisierung bei Anwendung dieser Methode, was damit erklärt werden kann, dass sie ausschliesslich Carbobenzoxyaminosäuren in die Reaktion einsetzten, welche keine Racemisierungstendenz zeigen.

3.3.2.1. Racemisierungsmechanismen

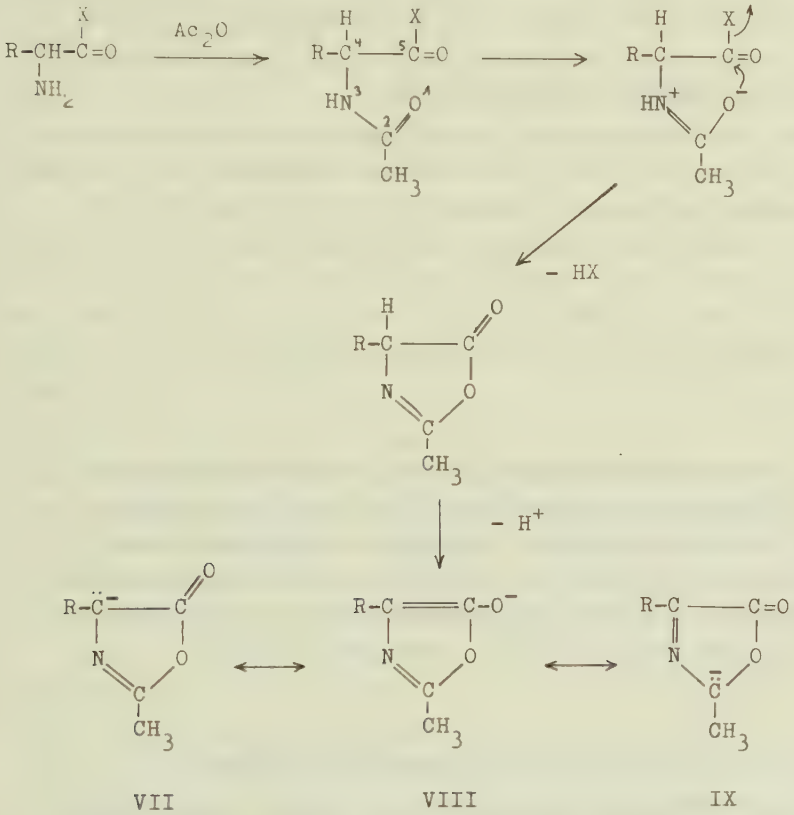
Zwei verschiedene Mechanismen a) und b) werden vorgeschlagen, um die Racemisierungstendenz bei den meisten Peptidsynthesen zu erklären:

a) Die Bildung von Oxazolonen (Azlaktonen) als leicht racemisierende Zwischenprodukte, und
b) die Erhöhung der Acidität des C_α-Protons durch Aktivierung der Carboxylgruppe.

a) Oxazolonbildung

Bereits 1928 erklärten Bergmann et al. (31) die bei der Acetylierung von optisch aktiven Aminosäuren in Eisessig mit einem Ueberschuss an Essigsäureanhydrid beobachtete Racemi-

sierung mit der Bildung eines Oxazolon-Zwischenproduktes:



VII VIII IX

Ist X ein elektronegativer Substituent vom Typ, wie er in den aktivierten Zwischenprodukten verschiedener Syntheseschemata vorkommt, so begünstigt die Zunahme des elektrophilen Charakters von Carbonyl-Kohlenstoffatom 5 den Angriff des Carbonylsauerstoffs 1. Das resultierende Zwischenprodukt wird durch die Abspaltung von HX stabilisiert. Das so gebildete Oxazolon hat nun die Tendenz, in Gegenwart von Base an C-4 ein Proton zu verlieren, was zu den Resonanzstrukturen VII,

VIII und IX führt. Die Oxazolonbildung wird ebenfalls gefördert, wenn R eine elektronegative Gruppe darstellt, z.B. Phenyl-, Chloracetyl- oder Trifluoracetyl- etc. (32).

b) Direkte Ionisierung am α-C-Atom

Direkte Ionisierung des C_α-Protons wird als Grund für die Racemisierung bei vielen Peptidsynthesen angegeben, die unter alkalischen Bedingungen durchgeführt werden, und bei denen die Bildung von Oxazolonen unmöglich ist. (33)

Eine Ueberpositivierung des Carbonyl-C-atoms durch stark elektronegative Substituenten R" (zur Hauptsache aktive Ester wie p-Nitrophenyl-, Cyanomethyl-, Thiophenyl- usw.) führt zu einer Schwächung der α-C-H - Bindung; dies erhöht die Wahrscheinlichkeit der Anionbildung, welche zum Verlust der optischen Aktivität am α-C-Atom führt (32).

3.3.2.2. Methoden zur Racemisierungsuntersuchung

Die Racemisierung kann mit physikalischen und enzymatischen Methoden festgestellt werden. Wesentlich ist, dass bei der Aufarbeitung des Reaktionsgemisches nach beendigter Synthese keine Fraktionierung erfolgt, da sonst falsche Schlüsse gezogen werden.

Folgende Methoden zur Untersuchung des Racemisierungsgrades stehen zur Verfügung (34):

a) Reinheitsprüfung mit Hilfe der optischen Drehung:

Die Messung der spezifischen Drehung ist mit einem absoluten Fehler von durchschnittlich 1% behaftet (Ablesegenauigkeit). Es werden genau wägbare, analysenreine Substanzen benötigt, d.h. in den meisten Fällen kristallisierte Verbindungen; bei deren Isolierung ist eine Fraktionierung die Regel.

b) Saure Totalhydrolyse des synthetisierten Peptids und Untersuchung der Aminosäuren auf sterische Einheitlichkeit nach einem Verfahren, das die Unterscheidung von Diastereomeren erlaubt (z.B. enzymatisch durch D- oder L-Aminosäure-Oxidase):

Da bei der sauren Hydrolyse Racemisierung eintritt (36), sind die Ergebnisse fehlerhaft. Eine gewisse Korrektur ist dadurch möglich, dass man die im zu untersuchenden Peptid vorhandenen Aminosäuren einer analogen Säurebehandlung unterwirft und den beobachteten Racemisierungsgrad berücksichtigt (37).

c) Enzymatische Abbauverfahren:

Die Anwendung enzymatischer Verfahren unterliegt einigen einschränkenden Voraussetzungen (38):

- Das Enzym muss gegenüber dem zu untersuchenden Peptid genügend aktiv sein.
- Die Spaltung des Peptids muss auf jeder Stufe stereospezifisch sein.
- Nicht gespaltene Peptidanteile müssen sich mit hoher Empfindlichkeit nachweisen lassen (direkt oder durch Differenzanalysen der Spaltprodukte).
- Das Enzym darf weder durch das Substrat noch durch die Hydrolysenprodukte oder durch Verunreinigungen gehemmt werden.

Eine unvollständige Spaltung kann also auf anderen Ursachen beruhen als auf dem Vorhandensein von Diastereomeren, und eine vollständige Spaltung kann durchaus auch bei Anwesenheit von Diastereomeren erfolgen.

d) Chromatographische Verfahren:

Einige diastereomere Peptide, vor allem Dipeptide, lassen sich chromatographisch trennen (Papierchromatographie, Dünnschichtchromatographie, Ionenaustauscher) (37,39).

e) Synthese und Analyse eines Modellpeptids:

Young und Mitarbeiter (40,26) haben die Racemisierung bei der nach verschiedenen Methoden ausgeführten Synthese von N-Acetyl-L-leucyl-glycinäthylester untersucht. Der Racemisierungsgrad wurde aus der optischen Drehung, dem IR-Spektrum sowie den Schmelzpunkten bestimmt. Die meist öligen Produkte erschweren jedoch genaue Untersuchungen.
In einem zweiten Modellsystem, das durch Kupplung von Benzoyl-L-Leucin mit Glycinäthylester erhalten wird, ist das rohe Produkt Bzo-leucyl-glycinäthylester in den meisten Fällen kristallin und analysenrein, was ermöglicht, den Racemisierungsgrad durch direkte Messung der optischen Drehung zu bestimmen. (41)
Nach G.W. Kenner et al. (78,79) lassen sich die Diastereomeren Z-Gly-L-Ala-L-Phe-Gly und Z-Gly-D-Ala-L-Phe-Gly durch Gegenstromverteilung auftrennen, was die Bestimmung des Racemisierungsgrades bei der Kupplung von Z-Gly-L-Ala mit L-Phe-Gly zu Z-Gly-Ala-L-Phe-Gly erlaubt.
Weygand et al. benützen die Möglichkeit der gaschromatographischen Trennung diastereomerer Trifluoracetyldipeptide (34) und -tripeptide (42) zur Bestimmung der Racemisierung bei verschiedenen Peptidsynthesen. Die gaschromatographische Untersuchung der Racemisierung bietet

bedeutende Vorteile, da das Gemisch der diastereomeren N-TFA-Peptidester unabhängig von Lösungsmitteln, nicht umgesetzten Ausgangsverbindungen und Nebenprodukten auf seine Zusammensetzung hin analysiert werden kann.

3.3.2.3. Racemisierung bei Peptidsynthesen mit Phosphonigsäuredichloriden

Gaschromatographischer Racemisierungstest nach F. Weygand

Zur Ueberprüfung des stereochemischen Verlaufs der Peptidsynthesen mit Phosphonigsäuredichloriden wurde ein gaschromatographisches Verfahren angewendet, das eine direkte Untersuchung des erhaltenen Reaktionsproduktes auf optische Reinheit erlaubt.
Nach F. Weygand et al.(42) lassen sich die diastereomeren N-Trifluoracetyl-tripeptidester N-TFA-L-Pro-L-Val-L-Pro-OMe und N-TFA-L-Pro-D-Val-L-Pro-OMe gaschromatographisch leicht quantitativ auftrennen. Für die Messungen wird ein Flammenionisationsdetektor verwendet. Das Flächenverhältnis der aufgetrennten Banden entspricht genau dem Gewichtsverhältnis der Komponenten.

Anwendung in vorliegender Arbeit

Zur Untersuchung der Racemisierungstendenz bei Peptidsynthesen mit Phosphonigsäuredichloriden wurden Phosphonigsäureimide RP-L-Pro-OMe unter verschiedenen Bedingungen mit N-TFA-L-Pro-L-Valin zum N-TFA-L-Pro-?-Val-L-Pro-OMe gekuppelt. Dabei bleibt die Konfiguration des Prolins erhalten, während am Valin Racemisierung eintreten kann.
Zu allen Versuchen wurden die Ausgangsmaterialien N-TFA--L-Pro-L-Valin und L-Pro-OMe aus derselben Charge verwendet. Zum Nachweis der optischen Reinheit der Ausgangsmaterialien

wurde der N-TFA-Tripeptidester nach der Dicyclohexalcarbodiimidmethode (66) hergestellt, die racemisierungsfrei durchgeführt werden kann. Das auf diese Art erhaltene N-TFA-L-Pro--L-Val-L-Pro-OMe erwies sich bei der gaschromatographischen Prüfung als optisch vollkommen rein.

Untersuchungsergebnisse[1)]

Kupplungsreagens $RPCl_2$	Reaktionszeit	Reaktionstemp.	Produkt % LDL [2)] Inversion	Produkt % LLL [2)] Retention
$EtPCl_2$	3 h	100°C	58,5%	41,5%
$ØPCl_2$	3 h	100°C	58,8%	41,2%
p-CN-$ØPCl_2$	3 h	100°C	58,0%	42,0%
$EtPCl_2$	23 h	20°C	60,5%	39,5%
$ØPCl_2$	23 h	20°C	60,4%	39,6%
p-CN-$ØPCl_2$	23 h	20°C	60,2%	39,8%

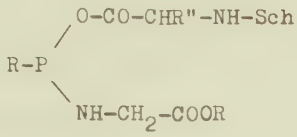
---

1) Die gaschromatographische Untersuchung der von uns hergestellten N-TFA-Tripeptidester wurde in verdankenswerter Weise von Herrn Dipl. Chem. E. Frauendorfer in den Laboratorien des Organisch-chemischen Institutes der Technischen Hochschule München durchgeführt.

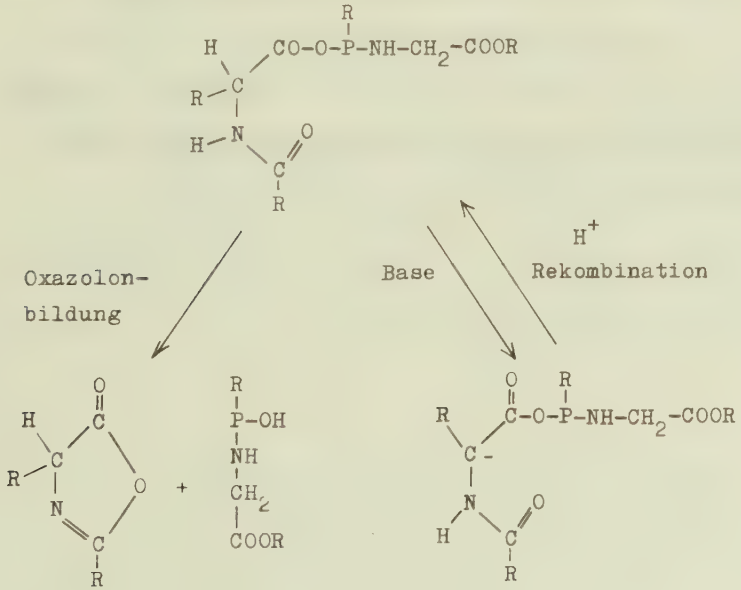
2) Sequentielle Konfiguration (Siehe Anm. 2 Seite 28)

Diskussion der Ergebnisse

- Nach unserer Vorstellung verlaufen Peptidsynthesen mit Phosphonigsäureimiden über ein anhydridartiges Zwischenprodukt (vgl. Kap. 3.3.3.):



Anscheinend ist die Lebensdauer dieses Produktes, wie beim entsprechenden Zwischenprodukt bei der Phosphorazomethode (vgl. Seite 18), immer noch genügend gross, dass am optisch aktiven α-C-Atom der Carboxylkomponente, entweder durch Oxazolonbildung oder durch direkte Ionisation am α-C-Atom, Racemisierung eintreten kann:



Die Tatsache, dass in allen untersuchten Beispielen mehr Inversions- als Retentionsprodukt nachgewiesen wird, deutet zunächst auf vollständige Racemisierung und weiter auf asymmetrische Synthese hin.

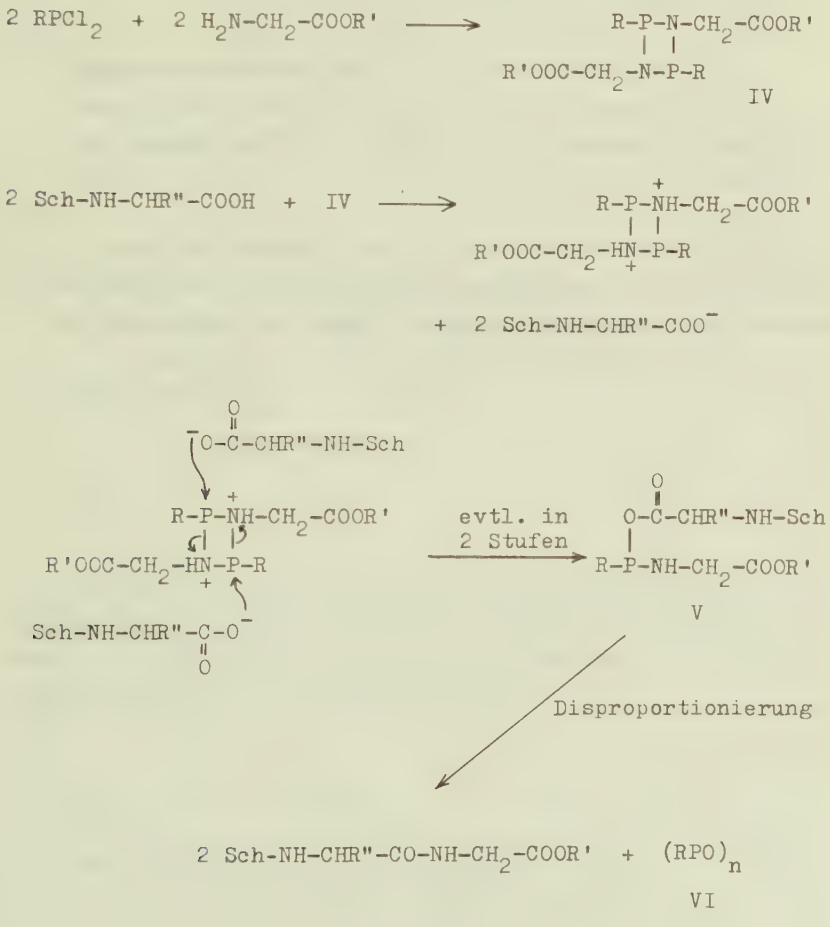
- Die Natur des Substituenten R in $RPCl_2$ (-Et, -Ø oder p-CN-Ø-) scheint praktisch keinen Einfluss auf den sterischen Verlauf der Peptidsynthese auszuüben. So bleibt die Produkteverteilung LLL:LDL konstant, wenn bei gleicher Reaktionsdauer und -temperatur der Rest R variiert wird.

- Bei den untersuchten Reaktionsbedingungen (3 Std./100°C oder 23 Std./20°C) zeigen sich keine wesentlichen Unterschiede in der Produkteverteilung LLL:LDL.

Wie die Untersuchungsergebnisse zeigen, muss bei Peptidsynthesen mit Phosphonigsäuredichloriden mit dem vollständigen Verlust der optischen Aktivität des C-terminalen Aminosäurerestes der acylierten Carboxylkomponente gerechnet werden. So ist es auch erklärlich, dass bei der Reaktion von Bzo-L-Leucin mit EtPGlyOEt oder ØPGlyOEt zu Bzo-Leu-Gly-OEt ein optisch inaktives Produkt erhalten wird (vgl. experimenteller Teil, Substanzen 10* und 10a*).

3.3.3. Vorstellung über den Verlauf der Reaktion

Unter der Annahme, dass Phosphonimidoaminosäureester IV in einer cyclischen, dimeren Form vorliegen, lässt sich die Peptidsynthese mit Phosphonigsäuredichloriden auf Grund des folgenden Reaktionsschemas diskutieren:



Die Untersuchungsergebnisse der vorangehenden Kapitel, wonach

- die Geschwindigkeit der Reaktion des Phosphonigsäureimids IV mit der N-geschützten Aminosäure durch Variieren des Restes R am Phosphoratom nur unwesentlich beeinflusst wird (vgl. 3.3.1.) und

- die Peptidbildung mit einer starken Racemisierungstendenz am optisch aktiven Zentrum des C-terminalen Aminosäurerestes von acylierten Carboxylkomponenten verbunden ist,

deuten darauf hin, dass die Disproportionierung des gemischten Anhydrids V zum N-geschützten Dipeptidester für die Gesamtreaktion geschwindigkeitsbestimmend ist und nicht der Angriff des Carboxylations an der P^{III}-N - Verbindung.

4. Die Reaktionen von Phosphonigsäureimiden mit Säureanhydriden

Die oben beschriebenen Reaktionen der P^{III}-N - Bindung in Phosphorazoverbindungen mit Wasser, Alkoholen und Carbonsäuren kann man als nucleophile Substitutionen am Phosphoratom auffassen, wobei Protonierung des Stickstoffs die Spaltung der P-N - Bindung erleichtert. Treibende Kraft ist die Affinität des Phosphors zum Sauerstoff [1].

Ueber die Reaktivität der P^{III}-N - Verbindungen mit Säureanhydriden und verwandten Verbindungen ist bis heute sehr wenig bekannt. So wird in einer einzigen Arbeit von M.J. Kabachnik et al. (50) die Synthese von Acetylphosphiten durch Umsetzung von Acetanhydrid mit Phosphorigsäureester-amiden $(RO)_2P\text{-}NR'_2$ und Phosphinigsäureamiden $R_2P\text{-}NR'_2$ erwähnt:

$$(CH_3CH_2O)_2P\text{-}N(C_4H_9)_2 + (CH_3CO)_2O \longrightarrow (C_2H_5O)_2P\text{-}O\text{-}CO\text{-}CH_3 + CH_3\text{-}CO\text{-}N(C_4H_9)_2$$

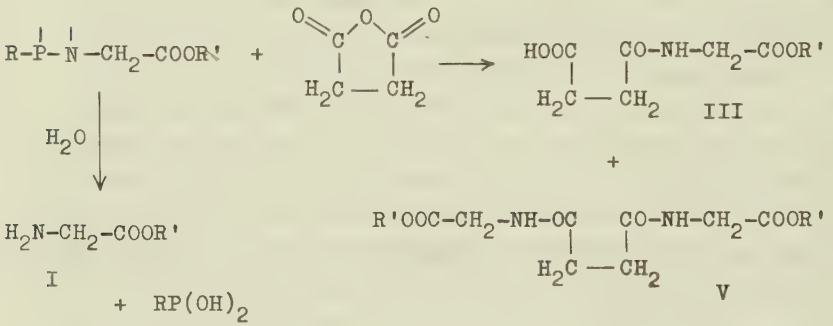
In den folgenden Kapiteln werden nun Untersuchungen zur Umsetzung von Phosphonigsäureimiden RPGlyOR' mit Säureanhydriden beschrieben (Bernsteinsäureanhydrid, N-Carboxyanhydrid von Phenylalanin und Benzoesäureanhydrid).

---

1) Bindungsenergien: P-O 86 kcal/Mol (76)
P-N 66,8 kcal/Mol (77)
P-C 65 kcal/Mol (76)

4.1. Bernsteinsäureanhydrid

Bei der Reaktion von Bernsteinsäureanhydrid in Pyridin mit Phosphonigsäureimiden, die durch Umsetzung von Phenyl- oder Aethylphosphordichlorid mit Glycinäthylester erhalten wurden, entsteht als Hauptreaktionsprodukt der Succinyl-diglycin-diäthylester V neben Spuren von Succinyl-glycinäthylester III.



Der Verlauf der Reaktion wurde dünnschichtchromatographisch verfolgt. Dabei muss beachtet werden, dass beim Chromatographieren in protischen Lösungsmitteln die P^{III}-N - Bindung der Phosphonigsäureimide gespalten wird und diese somit als freie Aminosäureester nachgewiesen werden. Ebenso werden eventuell auftretende gemischte Anhydride vom Typ $\geq$P-O-CO-, wie sie nach den Ergebnissen von M.I. Kabachnik erwartet werden können, beim Chromatographieren in die entsprechenden Säuren zersetzt und als solche auf der Dünnschichtplatte nachgewiesen.

Sofort nach Beginn der Reaktion wird neben Glycinäthylester I und Succinyl-glycinäthylester III auch Succinyl-diglycin-diäthylester V nachweisbar. Im weiteren Verlauf nimmt die Konzentration an I und III stetig ab, an V dagegen zu. Nach 18 Stunden können nur noch Spuren von III neben dem

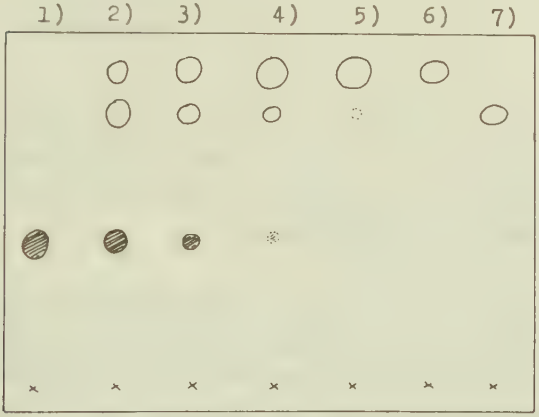
Hauptprodukt V nachgewiesen werden, wogegen der Glycinäthylester vollkommen verschwunden ist (siehe Chromatogramm 1).

Chromatogramm 1

Verlauf der Reaktion von Bernsteinsäureanhydrid mit RPGlyOR'

Fliessmittel EE:Py:AcOH:H_2O (61:21:6:1/v:v:v:v)

● Ninhydrin positiv
○ Ninhydrin negativ, Tolidin/Cl_2 positiv



1) GlyOEt + $EtPCl_2$ in Pyridin nach 15 Min., bzw. GlyOEt in Pyridin
(2-5) Reaktionslösung nach Zugabe von Bernsteinsäureanhydrid:
2) nach 5 Min. 4) nach 30 Min.
3) nach 15 Min. 5) nach 1080 Min.
6) Succinyl-diglycin-diäthylester
7) Succinyl-glycinäthylester

Trotz Verlusten bei der Aufarbeitung betrug die Ausbeute an Succinyl-diglycin-diäthylester im Durchschnitt dreier Versuche um 70% der Theorie, bezogen auf die eingesetzte Menge Glycinäthylester.

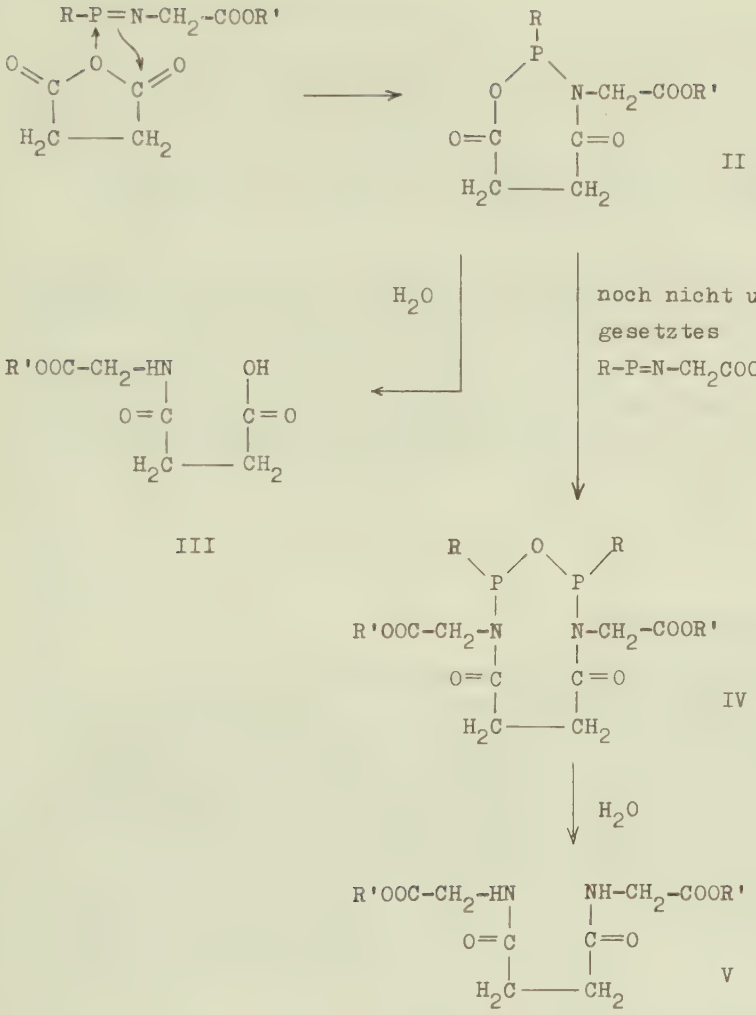
Diskussion

Bei der Reaktion von Dialkylamiden $(RO)_2P\text{-}NR'_2$ mit Acetanhydrid nach M.I. Kabachnik (50) soll sich ein Acetylphosphit und Acetamid bilden:

$$(RO)_2P\text{-}NR'_2 + (CH_3CO)_2O \longrightarrow (RO)_2P\text{-}O\text{-}\overset{\overset{O}{\|}}{C}\text{-}CH_3 + CH_3\text{-}\overset{\overset{O}{\|}}{C}\text{-}NR'_2$$

Es wird jedoch nichts darüber ausgesagt, ob das Acetamid ausschliesslich durch Reaktion des Amidophosphits mit Acetanhydrid entstanden ist oder ob auch das Acetylphosphit mit $(CH_3CO)_2O$ zum Acetamid reagieren kann.

Die Stöchiometrie unseres Versuches mit Bernsteinsäureanhydrid und Phosphonigsäureimiden, welcher in 70% Ausbeute zum Succinyl-diamid V führt und nicht zum Monoamid III, bestätigt, dass auch gemischte Anhydride vom Typ $\geq P\text{-}O\text{-}CO\text{-}$ von P^{III}-N - Verbindungen elektrophil angegriffen werden und daher Amid liefern. Die Reaktion lässt sich, wenn man einfachheitshalber vom monomeren Phosphonigsäureimid ausgeht, beispielsweise folgendermassen formulieren:

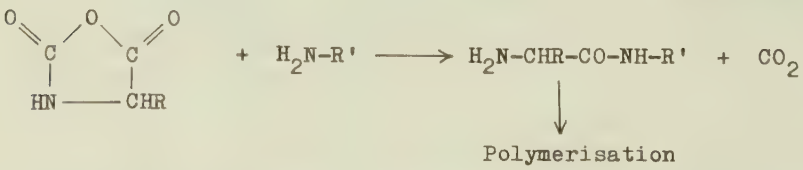


Verzichtet man auf die Vereinfachung, indem man den Reaktionsablauf unter Benützung der dimeren Form des Phosphonigsäureimids formuliert, so resultiert anstelle des 9-Rings IV

eine endlose Kette. Enthielte das Reaktionsgemisch jedoch hochmolekulare Anteile, so müsste sich dies durch eine hohe Viskosität oder Unlöslichkeit bemerkbar machen. Da keines von beiden beobachtet wird, muss angenommen werden, dass im Laufe des Kettenwachstums Disproportionierungen auftreten, beispielsweise zum obigen 9-Ring und dimerem Phosphonigsäureimid.
Wie aus dem Reaktionsschema zu ersehen ist, erfordert die letzte Reaktionsstufe zum Succinmonoamid und -diamid die Anwesenheit von Wasser. Praktisch ist das nicht bewiesen worden, indem das Wasser bei den dünnschichtchromatographischen Analysen des Reaktionsgemisches auf der Dünnschicht zur Verfügung steht; die präparative Aufarbeitung ist ebenfalls erst nach Zersetzung des Reaktionsgemisches vorgenommen worden.

4.2. N-Carboxyanhydride

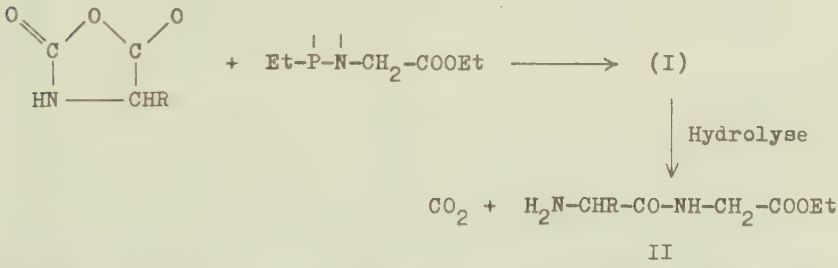
N-Carboxyanhydride, auch Leuchs'sche Anhydride genannt (51,52), reagieren sehr leicht mit nucleophilen Reagenzien. So werden sie in alkalischem Medium unter CO_2-Entwicklung in die entsprechenden Aminosäuren zerlegt. Mit Aminen reagieren N-Carboxyanhydride bei milden Bedingungen unter CO_2-Abspaltung zum entsprechenden Amid:



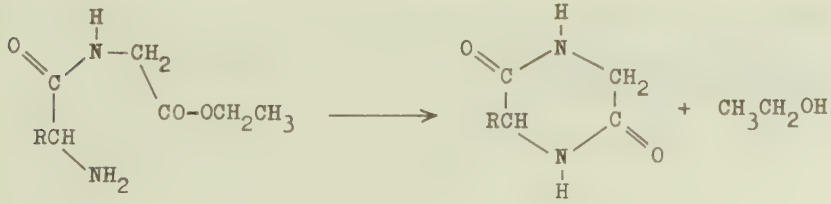
Bei dieser Reaktion entsteht eine freie Aminogruppe, was zu unkontrollierter Polymerisation mit noch nicht umgesetztem

N-Carboxyanhydrid führen kann.

Nachdem es gelungen war, Bernsteinsäureanhydrid mit Phosphonigsäureimiden zu Succinmono- und -diamid umzusetzen, wurden nun auch die N-Carboxyanhydride auf ihre diesbezügliche Reaktivität untersucht. Setzt man das N-Carboxyanhydrid von Phenylalanin (kurz Phe-NCA benannt) bei Raumtemperatur in Pyridin mit dem Phosphonigsäureimid des Glycinäthylesters um, so kann dünnschichtchromatographisch die langsame Bildung einer neuen Substanz I nachgewiesen werden, die unter hydrolytischen Bedingungen (Behandeln mit Wasser, Alkohol, NH_3 oder auf der DC-Platte) in den freien Dipeptidester Phe-Gly-OEt II zerfällt (siehe Chromatogramm 2):



Die Isolierung des freien Dipeptidesters aus dem Reaktionsgemisch, das noch Nebenprodukte enthält, ist äusserst schwierig, da er sehr leicht unter Alkoholabspaltung in das entsprechende Diketopiperazin übergeht. Diese Reaktion tritt auch bei der Auftrennung der Reaktionsprodukte auf einer Kieselgelsäule ein:



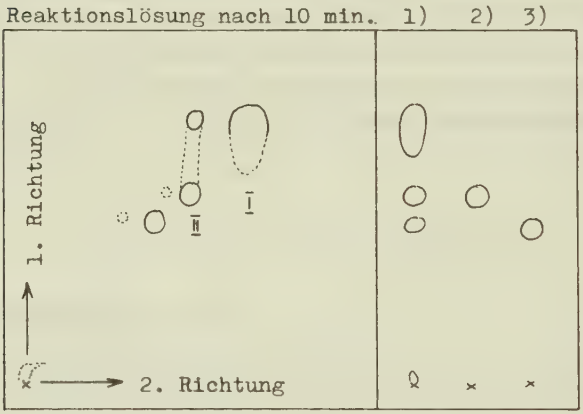
Chromatogramm 2

Die Reaktion von Phe-NCA mit RPGlyOEt

2-dimensionale Trennung

Fliessmittel: $CHCl_3$: MeOH = 9 : 1

Sprühreagens: Ninhydrin



1) Reaktionslösung, 10 Min. nach Zugabe von Phe-NCA zum RPGlyOEt in Pyridin
2) Phe-Gly-OEt
3) Gly-OEt

Aus dem 2-dimensionalen DC ist ersichtlich, dass die unbekannte Substanz I beim Chromatographieren teilweise in Phe-Gly-OEt II zerfällt.

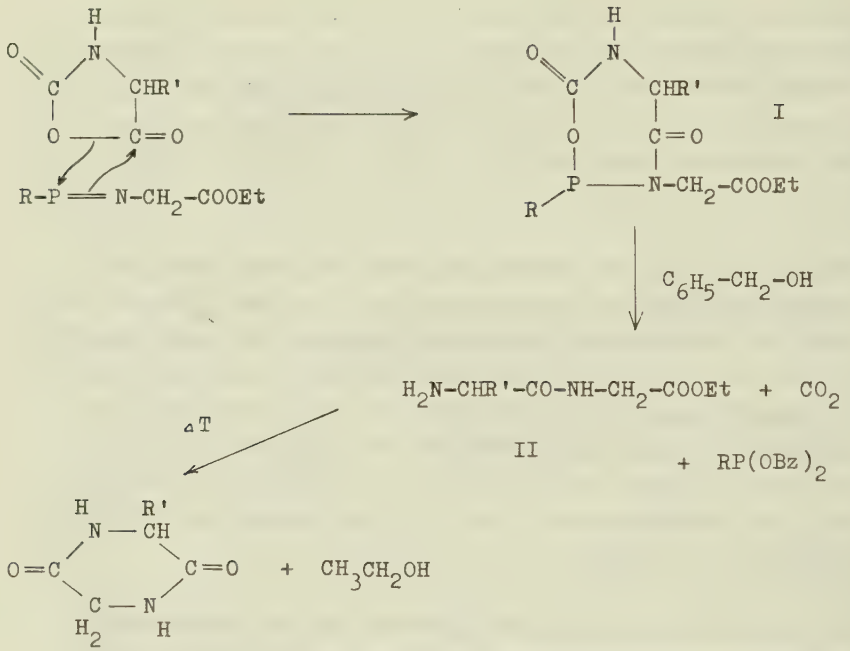
Von der Cyclisierung des Phe-Gly-OEt zum Diketopiperazin kann zum präparativen Nachweis des Dipeptidesters Gebrauch gemacht werden: Bei Versetzen des Reaktionsgemisches mit überschüssiger $NaHCO_3$-Lösung entsteht bei Raumtemperatur das Diketopiperazin, welches leicht isoliert und identifiziert werden kann.

Bei der Reaktion von Phe-NCA mit RPGlyOR' kann auch nach mehreren Stunden bei Zimmertemperatur , selbst im Gasometer, keine CO_2-Entwicklung nachgewiesen werden.[1] Wird aber die Reaktionslösung mit dem unbekannten Produkt I mit einem Ueberschuss an Benzylalkohol versetzt, so tritt sofort CO_2-Entwicklung ein, die durch Erwärmen noch beschleunigt wird. Gleichzeitig kann mit DC die Bildung von Phe-Gly-Diketopiperazin und gaschromatographisch die Entstehung von Aethanol nachgewiesen werden.

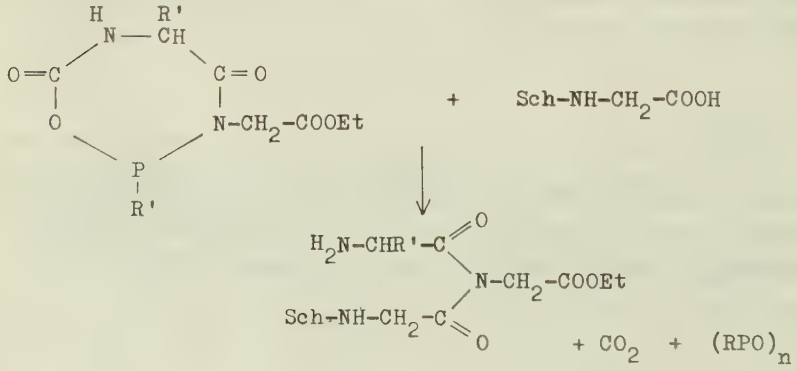
Auf Grund dieser Untersuchungsergebnisse und unter Berücksichtigung der Resultate bei der Umsetzung von Phosphonigsäureimiden mit Bernsteinsäureanhydrid (Vgl. Kap. 4.1.) erscheint für Bildungsweise und Struktur von I folgendes Reaktionsschema angezeigt; dabei gelten, bezüglich der Formulierung mit der monomeren Form des Phosphonigsäureimids RPGlyOR', die gleichen Ueberlegungen, wie sie schon in Kapitel 4.1. zur Reaktion von Bernsteinsäureanhydrid mit RPGlyOR' gemacht worden sind:

---

1) Dieses Ergebnis wurde unter andern auch als Indiz dafür angesehen, dass die Reaktion von $RPCl_2$ mit Aminosäureestern vollständig abläuft und sich kein Gleichgewicht einstellt (vgl. Kap. 3.2.).



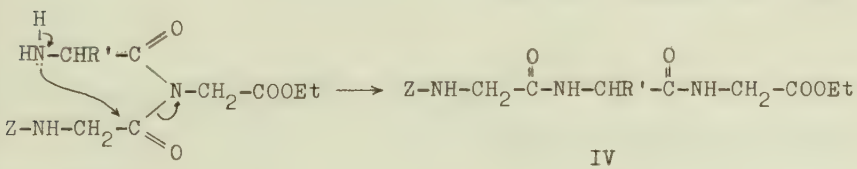
Nach dieser Interpretation des Reaktionsverlaufs wäre also in Produkt I immer noch eine P^{III}-N - Bindung vorhanden. Diese müsste ihrerseits mit einer Carbonsäure unter Bildung des entsprechenden Carbonsäureamids weiterreagieren können:



Wir haben deshalb das Reaktionsgemisch mit dem Produkt I direkt mit 1 Aequivalent Z-Glycin versetzt und anschliessend dünnschichtchromatographisch auf die Entstehung neuer Produkte geprüft. Während eine Reaktion bei Zimmertemperatur nur sehr langsam unter CO_2-Entwicklung abläuft, kann bei 100°C innerhalb von 3 Stunden die Bildung von zwei neuen Hauptprodukten beobachtet werden, die keine freie NH_2-Gruppe mehr enthalten. Die beiden fraglichen Produkte sind durch fraktionierte Kristallisation oder durch Säulenchromatographie sehr gut voneinander trennbar. Es handelt sich dabei um Z-Gly-Gly-OEt einerseits und Z-Gly-Phe-Gly-OEt IV anderseits; sie liegen in einem Verhältnis von ca. 1:2 vor.

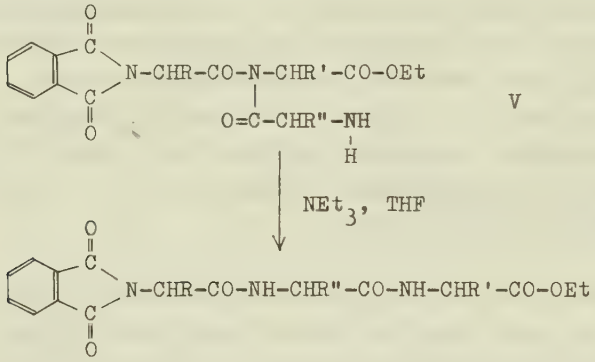
Für das Entstehen von Z-Gly-Gly-OEt sehen wir keine andere Möglichkeit, als dass diese Verbindung durch Reaktion von nicht umgesetztem Phosphonigsäureimid mit Z-Glycin auf bekannte Art entstanden ist. Dies erscheint umso wahrscheinlicher, als ja die Reaktion von RPGlyOR' mit Phe-NCA , wegen spontaner Zersetzung des letzteren, nie einheitlich und vollständig abläuft. In der Tat sind bei der dünnschichtchromatographischen Untersuchung der Reaktionslösung immer Nebenprodukte nachweisbar, unter andern auch Phenylalanin.

Die Bildung von Z-Gly-Phe-Gly-OEt IV als Hauptprodukt bestätigt prinzipiell die für I postulierte Struktur, denn der Z-Tripeptidester IV kann nur durch Umlagerung von III nach bekanntem Schema (81,82) entstanden sein:

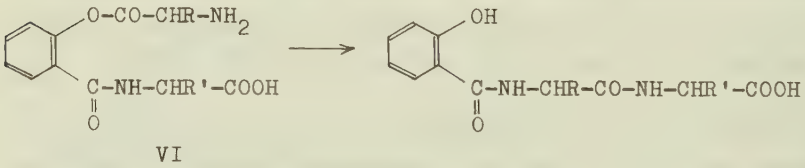


III IV

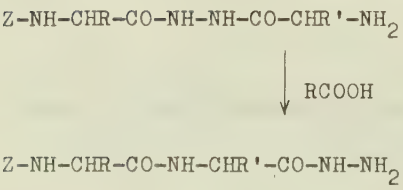
In neuester Zeit haben auch M.M. Shemiakin et al. (53) eine solche Beobachtung einer Aminoacylumlagerungsreaktion zur Synthese von Peptiden gemacht. Danach lagern Verbindungen vom Typ V bei der Behandlung mit Triäthylamin in THF in die entsprechenden Tripeptidester um:



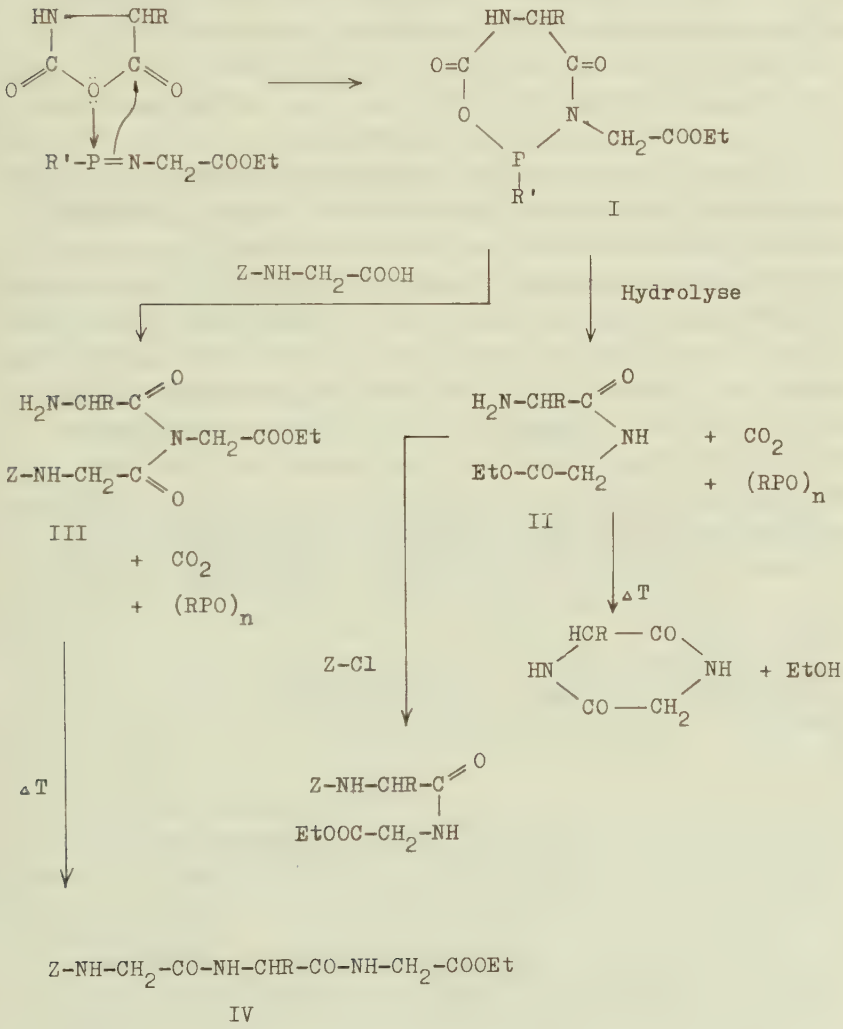
Aehnliche Umlagerungen sind schon in früheren Arbeiten von M. Brenner et al. (54,55) an O-Aminosalicylsäureamiden VI und Diacylhydrazinen VII (56) beschrieben worden:



VI



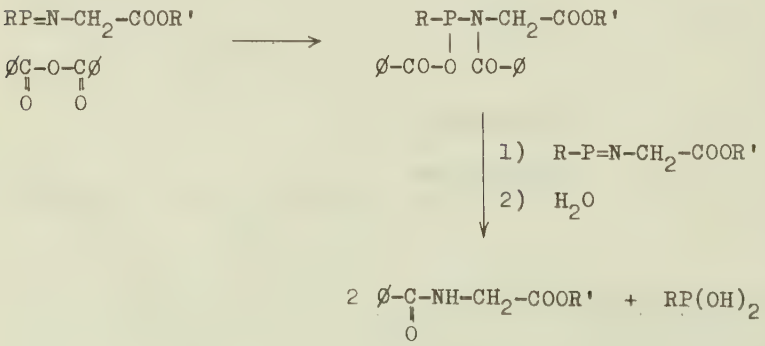
Schematische Uebersicht über Grund- und Folgereaktionen bei der Umsetzung von Phe-NCA mit RPGlyOR'



4.3. Benzoesäureanhydrid

Als Beispiel eines offenkettigen Anhydrids wurde Benzoesäureanhydrid gewählt, da diese Verbindung in kristalliner Form vorliegt und zudem relativ leicht rein darzustellen ist.

1 Mol Benzoesäureanhydrid setzt sich unter Bedingungen, wie sie in Kapitel 4.1. beschrieben worden sind, mit 2 Mol EtPGlyOR zu 2 Mol Hippursäureester um. Die Reaktion ist aber bedeutend schneller als mit Bernsteinsäureanhydrid. Bei der Umsetzung von Bernsteinsäureanhydrid mit Phosphonigsäureimid konnten deutlich zwei verschiedene Reaktionsstufen unterschieden werden: In einem ersten Schritt reagiert ein Molekül RPGlyOR' mit einem Molekül Anhydrid zum Monoamid, worauf als Sekundärreaktion die Bildung des Diamids erfolgt. Im Falle der Benzoesäure lassen sich die zwei Reaktionsschritte nicht auseinanderhalten, da sie beide dasselbe Produkt liefern. Dennoch kann aus der Stöchiometrie der Reaktion auf denselben Reaktionsverlauf geschlossen werden. So kann dünnschichtchromatographisch nach 1 Stunde bei Raumtemperatur praktisch vollständige Umsetzung nachgewiesen werden:



5. Die Umsetzung von Phosphonigsäureimiden mit CO_2

Die Umsetzung von RPGlyOR' mit CO_2 in Pyridin erfolgt in einer Apparatur, wie sie im experimentellen Teil, Kap. 5, beschrieben ist. Die CO_2-Aufnahme wird volumetrisch mit Hilfe eines Gasometers bestimmt, welches am Reaktionsgefäss angeschlossen ist.

Wird RPGlyOR' (R = Phenyl-, Et-) oder $P(GlyOR')_2$ [1] in Pyridin bei Zimmertemperatur und Normaldruck mit CO_2 zur Reaktion gebracht, so kann am Gasometer eine langsame CO_2-Aufnahme durch das Reaktionsgemisch beobachtet werden. Die Geschwindigkeit der Reaktion von RPGlyOR' mit CO_2 scheint vom Rest R abhängig zu sein:

$$EtPGlyOR' > \text{ØPGlyOR}' > P(GlyOR')_2$$

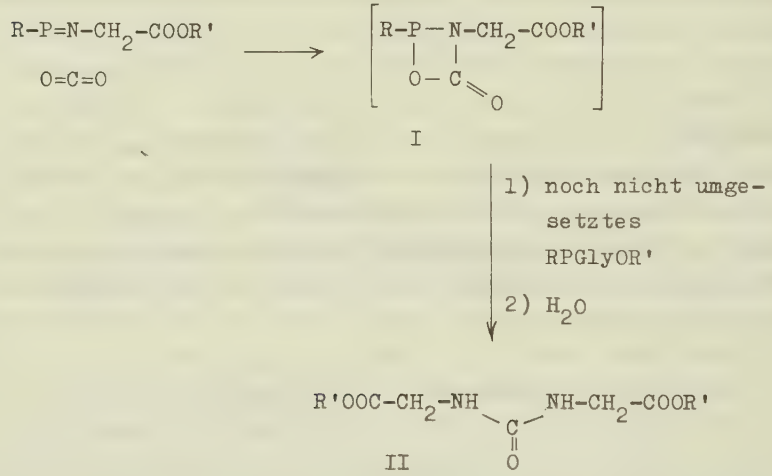
Die aufgenommenen CO_2- Mengen bewegen sich zwischen 60 Mol-% für ØPGlyOR' und $P(GlyOR')_2$ und 90 Mol-% für EtPGlyOR' (immer bezogen auf die eingesetzte Menge Aminosäureester).
Wird der Reaktionsverlauf mit DC verfolgt, so kann die Bildung von Carbonyldiglycin-diester II neben einem unbekannten Produkt I nachgewiesen werden. Nach Beendigung der CO_2-Aufnahme gehen die beiden Produkte keine weiteren Folgereaktionen mehr ein.

Auf Grund der Ergebnisse bei der Umsetzung von RPGlyOR' mit Säureanhydriden (vgl. Kap. 4) vermuten wir, dass sich bei der Umsetzung mit CO_2 in einem ersten Reaktionsschritt (Primär-

---

1) Phosphorazoverbindung, die man durch Umsetzung von 1 Mol Phosphortrichlorid mit 2 Mol Glycinäthylester in Pyridin erhält.

reaktion) ein gemischtes Carbaminsäureanhydrid I bildet, welches dann mit noch vorhandenem RPGlyOR' zum Carbonyl-diglycin-diester weiterreagiert (Sekundärreaktion):



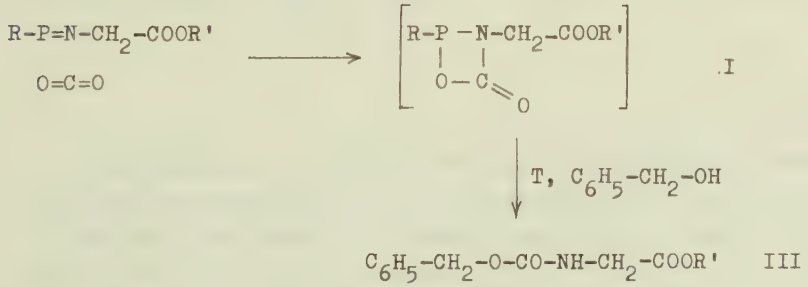
Es scheint, dass die Sekundärreaktion umso gewichtiger wird, je langsamer die Primärreaktion erfolgt (vgl. Tabelle 1). Dieser Umstand wäre damit zu erklären, dass das Primärprodukt mit dem CO_2 um freies RPGlyOR' im Reaktionsgemisch konkurriert. Ist die Geschwindigkeitskonstante der CO_2-Einlagerung relativ gross im Vergleich zur Geschwindigkeitskonstanten der Sekundärreaktion (EtPGlyOR'), so wird mehr CO_2 verbraucht und weniger Carbonyldiglycin-diester gebildet als bei einem kleineren Konstantenverhältnis (ØPGlyOR' und $P(GlyOR')_2$).

Tabelle 1

CO_2-Einlagerung in RPGlyOR'

RPGlyOR'	mMol	CO_2-Aufn. in mMol	% CO_2 bezogen auf RPGlyOR'	Rkk. zeit	mMol Produkt II (Harnstoff) isoliert
EtPGlyOMe	7,35	6,35	86,5%	20 h	0,49 mMol
ØPGlyOMe	7,35	4,45	60,5%	50 h	0,90 mMol
$P(GlyOMe)_2$	7,35	4,45	60,5%	120 h	0,94 mMol

Wird die Reaktionslösung aus der Umsetzung von RPGlyOR' mit CO_2 direkt mit Benzylalkohol versetzt, so bildet sich aus Produkt I beim Erwärmen Z-Glycinester III; der Carbonyl-diglycin-diester bleibt unverändert. (Man beachte den Unterschied zum Verhalten des Reaktionsproduktes aus der Reaktion von RPGlyOR' mit Phe-NCA (vgl. Kap. 4.2.); dort bildet sich mit Benzylalkohol kein Z-Dipeptidester und dafür CO_2):



Diskussion

Die in dieser Arbeit beschriebenen Reaktionen von Phosphonigsäureimiden mit Carbonsäuren, Säureanhydriden und N-Carboxyanhydriden lassen sich auf ein gemeinsames Reaktionsschema zurückführen: Spaltung der P^{III}-N - Bindung unter Bildung einer neuen Amid- und einer P-O-Bindung.

Nach den voranstehenden Ergebnissen scheint nun auch die Reaktion mit CO_2 nach dem gleichen Grundprinzip zu verlaufen. In diesem Zusammenhang muss nun auf eine Arbeit von H. Lautenschlager und O. Sedlmaier (57) hingewiesen werden. Diese Autoren haben durch Umsetzung der Phosphorazoverbindung Phenylimino-(phenylamino)-phosphin mit Anilin und CO_2 in einem Autoklaven bei 100-110°C und 130-140 atm. Druck den entsprechenden N.N'-Diphenylharnstoff synthetisiert. Die Harnstoffbildung soll nach diesen Autoren durch Reaktion der aus CO_2 und Amin unter Druck entstehenden Carbaminsäure mit der Phosphorazoverbindung zustande kommen:

$$R\text{-}NH_2 + CO_2 \underset{\longleftarrow}{\xrightarrow{\text{Druck}}} R\text{-}NH\text{-}COOH$$

$$(R\text{-}NH\text{-}P\text{-}N\text{-}R)_2 + 4\ CO_2 + 4\ R'NH_2 \xrightarrow[100^{\circ}C]{130\ \text{atm.}} 4\ R\text{-}NH\text{-}CO\text{-}NH\text{-}R' + 2\ (PO_2H)_x$$

Nachdem es sich nun gezeigt hat, dass Phosphonigsäureimide und Phosphorazoverbindungen bereits unter Normalbedingungen (20°C/760 mm) mit CO_2 ohne Zugabe von freiem Amin zum entsprechenden Harnstoffderivat reagieren, d.h. unter Bedingungen, bei denen sich noch keine Carbaminsäure bildet, sollte der oben beschriebene Mechanismus neu überprüft werden. Zumindest

ist ungewiss, ob unter den angegebenen drastischen Bedingungen die Phosphorazoverbindung nicht in einem ersten Reaktionsschritt mit dem CO_2 reagiert. Das dabei entstehende gemischte Anhydrid könnte dann mit überschüssigem Amin ebenfalls zum Harnstoff weiterreagieren.

Experimenteller Teil

1. Allgemeines

Die Schmelzpunkte wurden auf einem Kofler-Block bestimmt und sind unkorrigiert.

Die Analysenpräparate wurden, sofern nicht anders vermerkt, bei einer um mindestens 40°C unterhalb des Schmelzpunktes liegenden Temperatur und 0,05 - 0,005 Torr während 14 bis 20 Std. über P_2O_5 getrocknet.
Die Elementaranalysen für C,H und N wurden von Herrn E. Thommen im Mikrolabor des Institutes für organische Chemie der Universität Basel durchgeführt.

Die verwendeten Lösungsmittel waren von handelsüblicher Qualität ('puriss' und 'purum', Fluka AG, Buchs/CH) und, falls mit 'abs' bezeichnet, nach gängigen Methoden (60) absolutiert worden.

Die Angaben über Dünnschichtchromatographie (DC) beziehen sich auf die Ausführungsform von M. Brenner et al. (61,62) mit Kieselgel G Merck als Träger (Zinksilikat als UV-Indikator). Als Fliessmittel wurden meist verwendet:

a) $CHCl_3$: MeOH / 2 : 1 (v:v)

b) $CHCl_3$: MeOH / 9 : 1 (v:v)

c) Propanol : H_2O / 7 : 3 (v:v)

d) EE : Py : AcOH : H_2O / 61 : 21 : 6 : 1 (v:v:v:v)

e) $CHCl_3$: Aceton / 8 : 2 (v:v)

Der Nachweis der Substanzflecken erfolgte mit Ninhydrin (63), Cl_2/Tolidin (64) oder unter der UV-Lampe (Absorption bei 254 nm).

Zum Nachweis von Reaktionen, die auf der DC-Platte erfolgen (Hydrolyse, Zersetzung), wurde die zweidimensionale Dünnschichtchromatographie angewendet.

Der R_f-Wert r einer Substanz, bei Verwendung des Fliessmittels a, wird mit R_f a/r angegeben, z.B. R_f a/0,65 - 0,70. Alle zitierten R_f-Werte sind nur als Anhaltspunkte aufzufassen. Sie sind nur unter exakt standartisierten Bedingungen reproduzierbar.

Die zitierten IR-Spektren wurden auf einem PE 125 Spektrometer der Firma PERKIN=ELMER von Herrn K. Aegerter aufgenommen. Zur laufenden Ueberwachung der präparativen Arbeit standen ein IR-Spektrograph 'Infracord' der Firma PERKIN= ELMER sowie ein Spektrograph Beckmann IR-8 zur Verfügung. Zur Substanzcharakterisierung werden jeweils die Wellenzahlen der wichtigsten intensiven Banden ohne nähere Bezeichnung angegeben.

Die NMR-Spektren wurden von Herrn K. Aegerter auf einem Varian A-60 Gerät im Spektrallabor des Institutes für organische Chemie aufgenommen. Alle beobachteten Verschiebungen sind in δ-Werten, die Kopplungskonstanten in eckigen Klammern und die Zuordnungen in runden Klammern angegeben. Auf eine Analyse komplexer Signale wurde verzichtet; die betreffenden Signalgruppen sind mit der ungefähren Verschiebung und dem Zusatz komplex (ko) zitiert.

Die gaschromatographischen Untersuchungen der von uns hergestellten N-TFA-Tripeptidester N-TFA-L-Pro-L-Val-L-Pro-OMe und N-TFA-L-Pro-D-Val-L-Pro-OMe wurden in den Laboratorien des organisch-chemischen Institutes der Technischen Hochschule München von Herrn Dipl. Chem. E. Frauendorfer durch-

geführt. Die Proben wurden auf einem PERKIN=ELMER F-20 Gaschromatographen mit einer 3 m langen Säule 0,5% FFAP, Chromosorb G (80 - 100 mesh.) bei 205 - 215°C untersucht.

Allen genannten Herren möchten wir an dieser Stelle für ihr Entgegenkommen und für die sorgfältige Durchführung der Untersuchungen bestens danken.

2. Peptidsynthesen unter Verwendung von Phosphonigsäuredichloriden

2.1. Herstellung der Ausgangssubstanzen

Hinweise zur Arbeit mit Alkyl- und Arylphosphordichloriden

Bei den Phosphonigsäuredichloriden (Alkyl- und Arylphosphordichloriden) handelt es sich um übelriechende, farblose Flüssigkeiten, welche Schleimhäute und Atmungsorgane reizen und Uebelkeit verursachen.
Sie sind äusserst empfindlich gegen Feuchtigkeit und zersetzen sich schon bei Zutritt feuchter Luft in die entsprechenden phosphonigen Säuren.
Beim Arbeiten mit solchen Verbindungen ist daher äusserste Vorsicht geboten. Alle Manipulationen müssen unter absolutem Feuchtigkeitsausschluss im Abzug oder in der Glove-Box durchgeführt werden, am besten in einer trockenen Stickstoffatmosphäre.

Aethyldichlorphosphin 1*

Nach R. Schliebs und H. Kaiser (65)
In einem Druckgefäss werden bei ZT unter Schütteln 20 ml (0,285 Mol) Aethylchlorid, 25 ml (0,285 Mol) Phosphortrichlorid und 76,25 g (0,57 Mol) Aluminiumtrichlorid während ca. 20 Std. reagieren gelassen, wobei sich der Komplex $(C_2H_5PCl_3)^+ Al_2Cl_7^-$ bildet. Die farblose, klare Reaktionslösung wird unter Feuchtigkeitsausschluss in einem Sulfierkolben mit 5,16 g (0,184 Mol) Aluminiumpulver versetzt und unter Rühren vorsichtig auf 100°C erwärmt, wobei eine stark exotherme Reaktion einsetzt. Nach beendigter Umsetzung wird das Reaktionsgemisch mit 89,4 g (1,53 Mol) NaCl versetzt und

das Aethylphosphordichlorid durch fraktionierte Destillation isoliert.

Ausbeute: 11 g (30%)
Sdp.: 110 - 112°C
Dichte: 1,26 g/ml
IR: Spektrum 1, Seite 70

Phenyldichlorphosphin 2*

Nach B. Buchner und L.B. Lockhart (74)
82,3 g (0,617 Mol) Aluminiumtrichlorid und 162,47 ml (1,85 Mol) Phosphortrichlorid in 40 ml Benzol werden unter heftigem Rühren in einem Sulfierkolben mit Intensivkühler langsam erwärmt, wobei HCl-Entwicklung eintritt. Mit steigender Temperatur entsteht eine gelbe, homogene Lösung, die während 3 Std. am Rückfluss bei 180 - 190°C gekocht wird. Nach Beendigung der HCl-Entwicklung wird die noch heisse Lösung tropfenweise mit 57,4 ml (0,617 Mol) Phosphoroxychlorid versetzt, wobei der Aluminiumchlorid-Phosphoroxychlorid-Komplex als leicht gelblicher Niederschlag ausfällt. Die überstehende Lösung wird abdekantiert und der Niederschlag mehrere Male mit trockenem PAe gewaschen. Die vereinigten Filtrate werden am Rotationsverdampfer eingeengt; die verbleibende farblose, klare Lösung wird über eine 20 cm Vigreux-Kolonne destilliert. Das Produkt destilliert bei 91 -93°C / 11,5 mm als farblose, stechend riechende Flüssigkeit.

Ausbeute: 53 g (39%)
Sdp.: 91 -93°C / 11,5 mm
Dichte: 1,319 g/ml
IR: Spektrum 2, Seite 70

(4-Cyan-phenyl)-dichlorphosphin 3*

Nach L.D. Quin und S. Stevenson Humphrey (67)
Siehe auch Houben Weyl, 'Methoden der organischen Chemie', Band 12/1, 307.
In einer trockenen Stickstoffatmosphäre gibt man zu einer Mischung von 50 ml abs. EE 10,85 g (0,05 Mol) (4-Cyan-benzol)-diazonium-tetrafluoroborat und 0,425 g (3.10^{-3} Mol) CuBr 5,015 ml (0,057 Mol) Phosphortrichlorid. Man rührt 30 Min. bei ZT und erwärmt dann auf 40°C, wobei eine heftige Reaktion einsetzt. Sobald diese abgeklungen ist, trägt man unter Rühren in kleinen Portionen insgesamt 1,22 g (0,05 Mol) Magnesiumspähne ein, wobei die Temperatur auf 40 - 50°C gehalten wird. Das LM wird am Vak. entfernt und der halbfeste, dunkelbraune Rückstand 3 mal mit je 100 ml einer Mischung aus gleichen Teilen Be und Heptan extrahiert. Die vereinigten Filtrate geben bei der fraktionierten Destillation Bortrifluorid-Essigsäure-äthylester-Komplex (Sdp. 44 - 61°C / 6 mm) und (4-Cyan-phenyl)-dichlorphosphin.

Ausbeute: 2,65 g (26%)
Sdp.: 95 - 102°C / 0,5 mm
Dichte: 1,372 g/ml
IR: Spektrum 3, Seite 70

(4-Cyan-benzol)-diazonium-tetrafluoroborat 4*

Nach Org. Synth. Coll. Vol. III, 225
29,5 g (0,25 Mol) 4-Cyano-Anilin werden in 110 ml (1,53 Mol) Borfluorwasserstoffsäure HBF_4 aufgeschlämmt und durch kurzes Erwärmen in Lösung gebracht, dann auf -5°C abgekühlt. Zur Lösung werden unter Rühren 17 g (0,25 Mol) $NaNO_2$ in 34 ml H_2O so zugegeben, dass die Temperatur nie über 0°C steigt. Nach einigen Min. weiteren Rührens wird der gelbbraune Niederschlag abgenutscht und mit eiskalter HBF_4, dann mit EtOH und Ae

gewaschen und über P_2O_5 getrocknet. Das Produkt ist bei ZT haltbar, zersetzt sich jedoch beim trockenen Erhitzen.

Ausbeute: 43 g (80%)

Aminosäureesterhydrochloride

Aminosäuremethylester-Hydrochloride

Darstellung nach der Thionylchloridmethode von M. Brenner (68). Die Aminosäure wird bei -10°C mit einer Mischung von 1 Mol MeOH und 1,1 Mol Thionylchlorid zur Reaktion gebracht. Das Aminosäureester-Hydrochlorid wird durch Entfernen des LM am Vak. und gründliches Waschen des Rückstandes mit Aceton isoliert. Meist genügt zur Reinigung einmaliges Umkristallisieren aus MeOH/Ae.

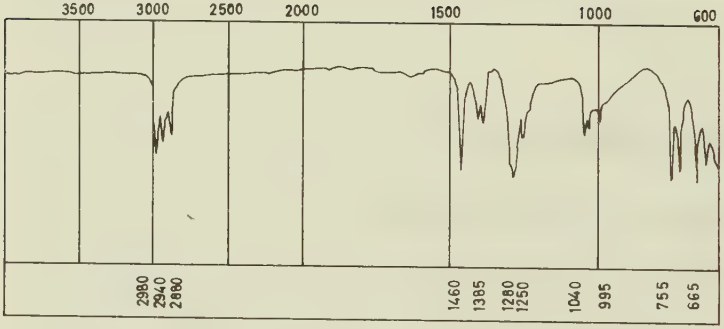
Aminosäureäthylester-Hydrochloride

Nach Curtius und Goebel (69) durch Versterung der entsprechenden Aminosäuren in abs. EtOH durch Einwirkung von trockenem HCl-Gas.

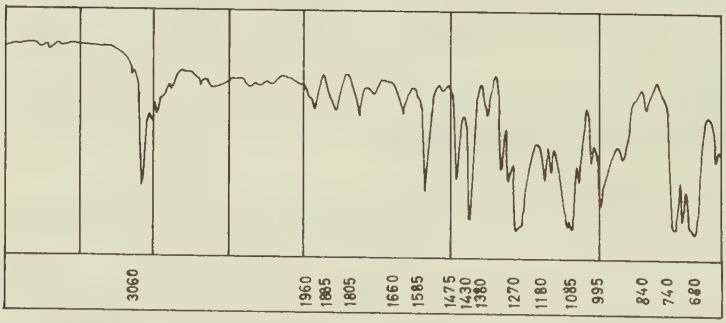
Carbobenzoxy-Aminosäuren (Z-Aminosäuren)

Darstellung durch Reaktion der entsprechenden Aminosäure mit Carbobenzoxychlorid in wässriger alkalischer Lösung (70).

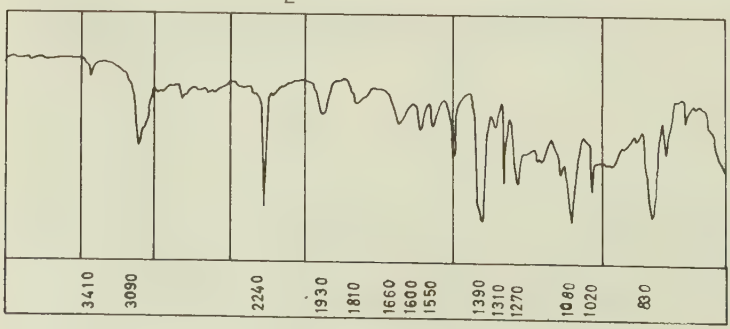
Spektrum 1: $EtPCl_2$



Spektrum 2: $\emptyset PCl_2$



Spektrum 3: p-CN-$\emptyset PCl_2$



2.2. Peptidsynthesen mit Aethylphosphordichlorid

Z-glycyl-glycin-äthylester 5*

In einem Reaktionsgefäss, das mit trockenem Stickstoff gespühlt worden ist, werden 0,336 g ($2{,}4.10^{-3}$ Mol) Glycinäthylester-Hydrochlorid in 10 ml abs. Py suspendiert und auf 0°C abgekühlt. Unter Rühren wird auf einmal 0,25 ml (2,4 mMol) Aethylphosphordichlorid zugegeben. Nach 15 Min. Reaktionszeit gibt man 0,503 g (2,4 mMol) Z-Glycin zur Reaktionslösung und lässt bei ZT reagieren, wobei ein Niederschlag von Pyridin-Hydrochlorid entsteht. Der Verlauf der Reaktion wird mit DC verfolgt. Nach 70 Min. bei ZT (20 Min. bei 50°C) ist die Reaktion beendet und das LM wird am Vak. entfernt. Der leicht gelbe Rückstand wird in EE und wenig H_2O aufgenommen.
Der EE-Extrakt wird mit 2n HCl, 10% Sodalösung und H_2O gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und auf ein kleines Volumen eingeengt, worauf der Z-glycyl-glycin-äthylester durch Zugabe von wenig PAe auskristallisiert werden kann.
Umkristallisation aus EE/PAe liefert farblose Plättchen.

Ausbeute: 0,7 g (99%)
Smp.: 76 - 78°C

$C_{14}H_{18}N_2O_5$		C	H	N
(294,19)	ber.	57.13%	6.17%	9.52%
	gef.	56.97%	6.13%	9.59%

Z-DL-alanyl-glycin-äthylester 6*

Darstellung analog 5*
Reaktionsdauer: 60 Min./ZT
Ausbeute: 85%
Umkristallisation aus Ae, farblose Nädelchen
Smp.: 79 - 80°C

$C_{15}H_{20}N_2O_5$		C	H	N
(308,32)	ber.	58.43%	6.54%	9.09%
	gef.	58.39%	6.54%	9.05%

Z-L-valyl-glycin-äthylester 7*

Darstellung analog 5*
Reaktionsdauer: 2 Std./ZT
Ausbeute: 70%
Umkristallisation aus EE/PAe, farblose, feine Nädelchen
Smp.: 164 - 165°C

$C_{17}H_{24}N_2O_5$		C	H	N
(336,4)	ber.	60.70%	7.19%	8.33%
	gef.	60.81%	7.29%	8.31%

Z-L-valyl-L-prolin-methylester 8*

Darstellung analog 5*
Reaktionsdauer: 90 Min./ZT
Ausbeute: 90%
farbloses Oel, konnte nicht kritallisiert werden

$C_{19}H_{26}N_2O_5$		C	H	N
(362,43)	ber.	62.96%	7.23%	7.73%
	gef.	62.84%	7.31%	7.57%

Z-L-valyl-L-valin-methylester 9*

Darstellung analog 5*, jedoch musste zur Erreichung einer vollständigen Umsetzung ein Ueberschuss an Z-L-valin (1,5 Aequivalente) in die Reaktion eingesetzt werden.
Reaktionsdauer: 5 Std./ZT
Ausbeute: 97% (bezogen auf die eingesetzte Menge L-Valin-methylester)
Umkristallisation aus EtOH/H_2O, feine, farblose Nädelchen
Smp.: 108 - 109°C

$C_{19}H_{28}N_2O_5$		C	H	N
(364,45)	ber.	62.62%	7.74%	7.69%
	gef.	62.83%	7.90%	7.69%

Bzo-leucyl-glycin-äthylester 10*

Darstellung analog 5* aus Bzo-L-leucin (49) und Glycinäthylester-Hydrochlorid.
Reaktionsdauer: 3 Std./100°C
Ausbeute: 91%
Umkristallisation aus Aceton/Ae
Smp.: 142 - 144°C

$C_{17}H_{24}N_2O_4$		C	H	N
(320,40)	ber.	63.73%	7.55%	8.74%
	gef.	63.60%	7.56%	8.58%

Optische Drehung: Das Produkt ist optisch vollkommen inaktiv.

2.3. Peptidsynthesen mit Phenylphosphordichlorid

Z-glycyl-glycin-äthylester 5a*

Darstellung analog 5*, wobei anstelle von Aethylphosphordichlorid Phenylphosphordichlorid in die Reaktion eingesetzt wird.
Reaktionsdauer: 5 Std./ZT
90 Min./50°C
Ausbeuten: Ueber 90%
Produkt identisch mit 5*

Z-L-valyl-L-prolin-methylester 8a*

Darstellung analog 5a*
Reaktionsdauer: 330 Min./ZT
Ausbeute: 91%
Produkt identisch mit 8*

Z-L-valyl-L-valin-methylester 9a*

Darstellung analog 5a*
Reaktionsdauer: 18 Std./50°C
Ausbeute: 97%
Produkt identisch mit 9*

Bzo-leucyl-glycin-äthylester 10a*

Darstellung analog 10* mit ØPCl_2
Reaktionsdauer: 3 Std./100°C
Ausbeute: ca. 100%
Produkt identisch mit 10*
Optische Drehung: Das Produkt ist optisch vollkommen inaktiv.

2.4. Peptidsynthesen mit (4-Cyan-phenyl)-dichlorphosphin

Z-glycyl-glycin-äthylester 5b*

Darstellung analog 5*, jedoch unter Verwendung von (4-Cyan-phenyl)-dichlorphosphin anstelle von Aethylphosphordichlorid.

Reaktionsdauer: 70 Min./ZT
20-30 Min./50°C

Ausbeuten: 86 - 100%

Produkt identisch mit 5*

Z-L-valyl-L-prolin-methylester 8b*

Darstellung analog 5b*

Reaktionsdauer: 90 Min./ZT

Ausbeute: 90%

Produkt identisch mit 8*

2.5. Peptidsynthesen nach der Phosphorazomethode mit Phosphortrichlorid zum Vergleich der Reaktivität gegenüber den Methoden mit Phosphordichloriden

Z-glycyl-glycin-äthylester 5c*

Nach S. Goldschmidt und H. Lautenschlager (15) 0,32 g (2,3 mMol) Glycinäthylester-Hydrochlorid werden in 10 ml Py aufgeschlämmt und bei 0°C mit 0,1 ml (1,15 mMol) PCl_3 versetzt. Nach 30 Min. gibt man 0,479 g (2,3 mMol) Z-glycin zu und lässt bei ZT weiterreagieren. Der Reaktionsverlauf wird dünnschichtchromatographisch verfolgt. Nach ca. 20 Stunden ist die Reaktion beendet und das LM wird am Vak. entfernt. Der halbfeste, gelbgefärbte Rückstand wird in

EE und wenig H_2O aufgenommen. Die EE-Phase wird gründlich mit 2n HCl, 10% Sodalösung und H_2O gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Einengen des EE-Extraktes kann der Z-glycyl-glycin-äthylester durch Zugabe von PAe auskristallisiert werden.

Ausbeute: 95%
Produkt identisch mit 5*

Z-L-valyl-L-prolin-methylester 8c*

Darstellung analog 5c*
Reaktionsdauer: 20 Std./ZT
Ausbeute: 90%
Produkt identisch mit 8*

3. Untersuchung der Racemisierung bei Peptidsynthesen mit Phosphonigsäuredichloriden

3.1. Gaschromatographischer Racemisierungstest nach F. Weygand (42)

3.1.1. Darstellung der Ausgangs- und Vergleichssubstanzen

N-TFA-L-prolin 11*

Nach F. Weygand, P. Klinke und I. Eigen (85)
10 g (0,87 mMol) gut getrocknetes L-Prolin werden mit 14,4 ml (135 mMol) Trifluoressigsäureanhydrid in einem Kältebad übergossen, worauf auf ZT erwärmt wird. Nach 2 Std. Rühren wird das überschüssige Trifluoressigsäureanhydrid und die gebildete Trifluoressigsäure am HV bei 0,05 Torr und 80°C abdestilliert. Der ölige, gelbe Rückstand wird in Ae aufgenommen und auf -5°C abgekühlt. Der dabei entstehende Niederschlag von nicht umgesetztem L-Prolin und wenig N-TFA-L-prolinanhydrid (einem Nebenprodukt der Reaktion) wird abfiltriert. Nach Einengen der Aetherphase verbleibt ein gelbes Oel von N-TFA-L-prolin, das nicht kristallisiert werden konnte. Da im DC keine Nebenprodukte nachgewiesen werden konnten, wurde das Produkt direkt weiterverarbeitet.

Ausbeute: 15,4 g (84%)

L-Valin-tert. butylester (L-Val-OtBu) 12*

Nach R.W. Roesle (86)
15 g (128 mMol) L-Valin werden in einer Druckflasche in 90 ml abs. Dioxan mit 15 ml konzentrierter Schwefelsäure versetzt. Nach Abkühlen des Reaktionsgemisches mit Trockeneis/Aceton werden 150 ml Isobuten (1,87 Mol) zur Suspension hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wird während 24 Std. bei ZT

geschüttelt, dann in 360 ml eisgekühlte 2n NaOH gegossen und sofort 3 mal mit je 200 ml Ae extrahiert. Die Aetherphase wird mit Natriumsulfat getrocknet und am Vak. eingeengt. Der Valinester verbleibt als hellgelbes Oel, das sich im DC als rein erweist.

Ausbeute: 17,8 g (80%)
DC: R_f a/0,70 - 0,80

N-TFA-L-Pro-L-Val-OtBu 13*

Nach F. Weygand et al. (42)
15,42 g (73 mMol) N-TFA-L-prolin werden in 290 ml Methylenchlorid unter Zugabe von 16,85 g (146 mMol) N-Hydroxysuccinimid gelöst. Nach Abkühlen auf -8°C werden 12,7 g (73 mMol) L-Val-OtBu in 90 ml Methylenchlorid und danach 16,6 g (80 mMol) Dicyclohexylcarbodiimid zugegeben. Unter Rühren wird die Reaktion während 16 Std. bei ZT laufen gelassen. Nun wird der gebildete Dicyclohexylharnstoff abgesaugt; das Filtrat wird am Vak. eingeengt, der Rückstand in EE aufgenommen und der ungelöste Dicyclohexylharnstoff erneut abfiltriert. Die EE-Phase wird je 3 mal mit 3% Citronensäure, 3% Natriumbicarbonatlösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und am Vak. eingeengt, wobei ein kristalliner Rückstand bleibt.

Ausbeute: 17 g (63%)
Umkristallisation aus MeOH/H_2O
Smp.: 122 - 124°C
DC: R_f a/0,83 - 0,91 c/0,77 - 0,82

$C_{16}H_{25}F_3N_2O_4$		C	H	N
(366,39)	ber.	52.45%	6.87%	7.65%
	gef.	52.26%	7.04%	7.90%

N-TFA-L-Pro-L-Valin 14*

Nach F. Weygand et al. (42)
6,4 g (18 mMol) N-TFA-L-Pro-L-Val-OtBu 13* werden in 40 ml Trifluoressigsäure 2 Std. bei ZT stehen gelassen. Danach wird am Vak. eingedampft und es wird Ae und Toluol nachdestilliert. Nach Aufnahme des Rückstandes in EE wird die gewünschte Verbindung mit 3%-iger Natriumbicarbonatlösung ausgezogen. Nach Ansäuern der wässrigen Phase mit 6n HCl wird diese mit EE extrahiert. Der EE-Extrakt wird mit Wasser neutralgewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und am Vak. eingeengt. Es hinterbleibt ein Oel, das beim Stehenlassen kristallisiert.

Ausbeute: 5,2 g (96%)

$[\alpha]_{546}^{20}$ = -71,7° (nach (42) -69,8°) c=1 in MeOH

Smp.: 116 - 118°C

Beim Umkristallisieren aus Ae/PAe kristallisiert die Verbindung mit Kristalläther, der nur unter Schwierigkeiten durch längeres Trocknen bei 60°C am HV entfernt werden kann.

Smp. mit Kristalläther: 70 - 80°C

L-Pro-OMe.HCl 15*

Nach St. Guttmann (87)
10 g (87 mMol) L-Prolin in 90 ml MeOH werden auf -5°C abgekühlt und tropfenweise mit 11,3 ml (155 mMol) Thionylchlorid versetzt; die Temperatur soll 0°C nie übersteigen. Nach 2 Std. Rühren bei ZT wird das Reaktionsgemisch während 90 Min. auf Rückflusstemperatur erhitzt, dann am Rotationsverdampfer eingeengt. Der ölige Rückstand wird in 25 ml abs. MeOH aufgenommen und wieder eingeengt; diese Operation wird 3 mal wiederholt. Die zurückbleibende ölige Masse kristallisiert nach einigen Stunden bei 0°C und wird dann zur weiteren Reinigung

gründlich mit Ae gewaschen, filtriert und über KOH getrocknet. Die Kristalle sind äusserst hygroskopisch und zerfliessen an der Luft; deshalb kann auch kein brauchbarer Schmelzpunkt erhalten werden.

Ausbeute: 12,5 g (88%)
DC: R_f a/0,40 - 0,55

Die Substanz erweist sich im DC als rein und wird zur weiteren Verwendung nicht umkristallisiert.

L-Pro-OMe 16*

Nach St. Guttmann (87)
1 g (6 mMol) L-Pro-OMe.HCl 15* wird in einem Tropftrichter mit 4 ml 50%-iger K_2CO_3-Lösung von 0°C übergossen, wobei rasche Auflösung eintritt. Die entstehende Emulsion wird sofort mit mehreren Portionen Ae extrahiert. Die vereinigten Aetherextrakte werden mit Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer bei 10°C Badtemperatur eingeengt; Prolinmethylester bleibt als farbloses Oel zurück.

Ausbeute: 0,6 g (77%)
DC: R_f a/0,40 - 0,55

N-TFA-L-Pro-L-Val-L-Pro-OMe 17*

Nach der Dicyclohexylcarbodiimidmethode (66) ohne Zugabe von N-Hydroxysuccinimid.
0,25 g (1,94 mMol) L-Pro-OMe 16* und 0,6 g (1,94 mMol) N-TFA-L-Pro-L-Valin 14* werden in 15 ml abs. THF unter Rühren mit 0,44 g (2,14 mMol) Dicyclohexylcarbodiimid zur Reaktion gebracht. Nach 20 Std. bei -4°C wird der Niederschlag von

Cyclohexylharnstoff abfiltriert und das LM am Vak. entfernt. Der Rückstand wird in EE aufgenommen, ungelöster Harnstoff abfiltriert und die EE-Lösung je 3 mal mit 2n HCl, gesättigter $NaHCO_3$-Lösung und H_2O gewaschen. Nach Trocknen über Natriumsulfat wird die EE-Lösung eingeengt. Der N-TFA-Tripeptidester bleibt als ölig-kristalline Masse zurück.

Ausbeute: 0,5 g (61%)
Umkristallisation aus EE/PAe
Smp.: 125 -127°C

$C_{18}H_{26}F_3N_3O_5$		C	H	N
(421,43)	ber.	51.30%	6.22%	9.97%
	gef.	51.47%	6.28%	10.02%

IR in KBr: 3345/2965/1750/1735/1675/1628/1520/1440/1275/1240/1175/1140 cm^{-1}

GC: Bei der gaschromatographischen Untersuchung erweist sich die Verbindung als optisch vollkommen reines N-TFA-L-Pro-L-Val-L-Pro-OMe, was die optische Reinheit der Ausgangsmaterialien bestätigt.

3.1.2. Racemisierung bei der Synthese von N-TFA-L-Pro-?-Val-L-Pro-OMe mit $RPCl_2$

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Herstellung von N-TFA-L-Pro-?-Val-L-Pro-OMe mit $RPCl_2$

1,5 mMol L-Pro-OMe.HCl in 10 ml Pyridin werden bei 0°C mit 1,5 mMol $RPCl_2$ versetzt. Nach 15 Min. werden 1,5 mMol N-TFA-L-Pro-L-Valin 14* zur Reaktionslösung hinzugegeben. Nach Beendigung der Reaktion wird das LM am HV bei ZT entfernt. Der Rückstand wird in EE aufgenommen und je 3 mal mit 2n HCl, gesättigter Natriumbicarbonatlösung und Wasser

gewaschen. Nach Trocknen über Natriumsulfat wird die EE-Lösung am Vak. eingeengt. Der Rückstand wird direkt und ohne weitere Reinigung gaschromatographisch untersucht.

Für alle Versuche wurden N-TFA-L-Pro-L-Valin 14* und L-Pro-OMe 16* aus derselben Charge gewählt.
Zum Nachweis der optischen Reinheit der Ausgangsmaterialien wurde der N-TFA-Tripeptidester nach der Dicyclohexylcarbodiimidmethode (66) hergestellt, die racemisierungsfrei durchgeführt werden kann. Das auf diese Weise hergestellte N-TFA-L-Pro-L-Val-L-Pro-OMe erwies sich bei der gaschromatographischen Prüfung als optisch rein (vgl. Substanz 17*).

Uebersicht über die dargestellten N-TFA-Tripeptidester

Nr.	$RPCl_2$	Reaktions-		Ausb.	Produkt	
		zeit	temp.		% LDL Inversion	% LLL Retention
1	$EtPCl_2$	3 h	100°C	100%	58,5%	41,5%
2	$ØPCl_2$	3 h	100°C	100%	58,8%	41,2%
3	p-CN-$ØPCl_2$	3 h	100°C	100%	58,0%	42,0%
4	$EtPCl_2$	23 h	20°C	89%	60,5%	39,5%
5	$ØPCl_2$	23 h	20°C	76%	60,4%	39,6%
6	p-CN-$ØPCl_2$	23 h	20°C	85%	60,2%	39,8%

4. Die Reaktionen von Phosphonigsäureimiden mit Säureanhydriden

4.1. Die Umsetzung von EtPGlyOEt mit Bernsteinsäureanhydrid

1,396 g (10 mMol) Glycinäthylester-Hydrochlorid und 1,04 ml (10 mMol) $EtPCl_2$ werden in 10 ml Pyridin bei 0^oC während 15 Min. unter Rühren reagieren gelassen. Danach wird 0,5 g (5 mMol) Bernsteinsäureanhydrid zugegeben und die Reaktionslösung auf ZT erwärmt. Vom Reaktionsgemisch werden in Abständen Proben entnommen und dünnschicht-chromatographiert. Das DC vom Reaktionsverlauf (siehe dazu im theoretischen Teil, kap. 4.1. Chromatogramm 1) zeigt nach Beendigung der Reaktion (nach ca. 18 Std.) als Hauptprodukt Succinyldiglycin-diäthylester (ca. 90%) neben Succinyl-glycinäthylester (Succinyl-aminoessigsäure-äthylester) (ca. 10%).

Zur Isolierung des gebildeten Succinyl-diglycin-diäthylesters wird das LM am Rotationsverdampfer entfernt und der ölige Rückstand in EE und wenig Wasser aufgenommen. Die EE-Phase wird je 3 mal mit 2n HCl, gesättigter $NaHCO_3$-Lösung und Wasser gewaschen; da das Reaktionsprodukt relativ gut wasserlöslich ist, wird dabei das Verhältnis EE : wässriger Phase wie 9 : 1 gewählt, wobei Ausbeuteverluste auf ein Minimum beschränkt bleiben.

Succinyl-diglycin-diäthylester 18*

Ausbeute: 0,982 g (68%)
Umkristallisation aus Be/Ae
Smp.: 122 - 123^oC
DC: R_f b/0,45 - 0,55
d/0,85 - 0,92

$C_{12}H_{20}N_2O_6$		C	H	N
(288,31)	ber.	49.99%	6.99%	9.72%
	gef.	49.83%	6.94%	7.62%

IR (in $CHCl_3$) 3480/3000/1740/1670/1520/1380/1190/1025 cm^{-1}

NMR (in $CDCl_3$) 6,75 S br (-NH-) / 4,19 Qa [7]Hz (CH_3-$\underline{CH_2}$-)

4,00 D [5,5 Hz] (-$\underline{CH_2}$-NH-) / 2,60 S (-$\underline{CH_2}$-$\underline{CH_2}$-)

1,28 T [7 Hz] ($\underline{CH_3}$-)

Herstellung der Vergleichssubstanzen

Succinyl-glycinäthylester 19*

(Succinyl-(aminoessigsäure-äthylester))

In 20 ml Pyridin werden 1 g (7,17 mMol) Glycinäthylester-Hydrochlorid und 0,717 g (7,17 mMol) Bernsteinsäureanhydrid bei ZT zur Reaktion gebracht. Nach 15 Min. ist die Umsetzung vollständig. Das LM wird am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand in EE aufgenommen und mit 10%-iger Sodalösung ausgezogen. Die wässrige Phase wird mit HCl angesäuert, dann mit EE extrahiert. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wird die EE-Phase eingeengt, wobei ein weisser, kristalliner Rückstand bleibt.

Ausbeute: 1,8 g (89%)
Umkristallisation aus $CHCl_3$/Ae
Smp.: 95-96°C

DC: R_f a/0,20 - 0,50 b/0,20 - 0,30 d/0,77 - 0,83

Das Produkt erweist sich auf dem DC als identisch mit dem Zwischenprodukt, das bei der Umsetzung von EtPGlyOEt mit Bernsteinsäureanhydrid zum Succinyl-diglycin-diäthylester auftritt.

Succinyl-diglycin-diäthylester 18a*

0,135 g (0,96 mMol) Glycinäthylester-Hydrochlorid und 0,1 ml (0,96 mMol) $EtPCl_2$ werden nach 15 Min. Reaktionszeit in 5 ml Pyridin bei 0°C mit 0,196 g (0,96 mMol) Succinyl-glycinäthylester 19* versetzt und auf ZT erwärmt. Nach 15 Std. Reaktion bei ZT wird das Reaktionsgemisch analog 18* aufgearbeitet.

Ausbeute: 1,65 g (60%)
Umkristallisation aus EtOH/Ae
Smp.: 120 - 121°C
DC: Identisch mit Substanz 18*

$C_{12}H_{20}N_2O_6$ (288,31)		C	H	N
	ber.	49.99%	6.99%	9.72%
	gef.	49.85%	6.92%	9.65%

IR und NMR identisch mit Substanz 18*

4.2. Die Umsetzung von EtPGlyOR mit Phe-NCA

In einem trockenen, N_2-gespülten Reaktionsgefäss werden 0,484 g (3,86 mMol) Glycinmethylester-Hydrochlorid und 0,4 ml (3,86 mMol) $EtPCl_2$ in 10 ml abs. Pyridin bei 0^oC zur Reaktion gebracht. Nach 15 Min. wird das so erhaltene EtPGlyOMe mit 0,738 g (3,86 mMol) Phe-NCA versetzt und bei ZT unter Rühren reagieren gelassen. Im Reaktionsgefäss kann keine CO_2-Entwicklung nachgewiesen werden. Dünnschichtchromatographisch kann schon nach 10 Min. die Bildung von zwei neuen Hauptprodukten der Reaktion nachgewiesen werden:

Produkt I	bei R_f	b/0,6 - 0,8	Ninh./Tol. positiv
Produkt II	bei R_f	b/0,55- 0,6	Ninh./Tol. positiv

Bei Produkt II handelt es sich um Phe-Gly-OMe.
Produkt I zerfällt auf der DC-Platte unter hydrolytischen Bedingungen teilweise in Produkt II (siehe dazu im theoretischen Teil, Kap. 4.2. Chromatogramm 2).

Zur Isolierung des gebildeten PheGlyOMe wird die Reaktionslösung nach 2 Stunden Rühren bei ZT am HV bei 0,05 Torr vom LM befreit. Der gelbe, ölige Rückstand wird in EE und wenig Wasser aufgenommen, mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung gewaschen und 3 mal mit 2n HCl extrahiert. Den HCl-Extrakt neutralisiert man sofort mit der berechneten Menge NaOH bis pH 8-9 und extrahiert das PheGlyOMe mit EE. Trocknen und Einengen des EE-Auszugs liefert ein gelbes Oel, das grösstenteils aus PheGlyOMe besteht und mit PheGly-Diketopiperazin verunreinigt ist; letzteres ist durch Ringschlussreaktion des Dipeptidesters entstanden.

Phe-Gly-OMe 20*

Ausbeute: 0,41 g (49%)

DC: PheGlyOMe R_f a/0,80 - 0,85
b/0,55 - 0,60

Diketopiperazin R_f b/0,35

Das PheGlyOMe wird durch 12-stündiges Stehenlassen in gesättigter $NaHCO_3$-Lösung vollständig in das entsprechende Diketopiperazin übergeführt:

Phe-Gly-Diketopiperazin 21*

Smp.: 268 - 270°C langsame Zersetzung
DC: R_f b/0,35

$C_{11}H_{12}N_2O_2$		C	H
(204,23)	ber.	64.69%	5.92%
	gef.	64.69%	5.89%

IR 3060/2970/2870/1670/1460/1335/1320/1085/1000/700 cm^{-1}

4.2.1. Versuche zur Charakterisierung des Reaktionsproduktes aus der Umsetzung von EtPGlyOR mit Phe-NCA (Prod. I)

4.2.1.1. Die Umsetzung mit Benzylalkohol

In einem Reaktionsgefäss, das zum Nachweis des bei der Reaktion entstehenden CO_2-Gases mit einem Gasometer verbunden ist, wird 0,698 g (5 mMol) Glycinäthylester-Hydrochlorid

in 10 ml Pyridin bei 0°C mit 0,52 ml (5 mMol) $EtPCl_2$ versetzt. Nach 15 Min. gibt man 0,956 g (5 mMol) Phe-NCA zu und lässt bei ZT reagieren.

Das Reaktionsgemisch wurde während 17 Std. bei ZT gerührt, ohne dass CO_2-Entwicklung nachgewiesen werden konnte. Nach dieser Zeit wurden 2 ml (ca. 20 mMol) Benzylalkohol zur Reaktionslösung hinzugegeben, worauf langsame CO_2-Entwicklung einsetzte. Nach 20 Std. Rühren bei ZT waren erst ca. 40% der theoretischen Menge an CO_2 freigesetzt (berechnet auf die eingesetzte Menge Phe-NCA) und die Reaktion stagnierte. Durch Erwärmen der Reaktionslösung bis zur Siedetemperatur des Pyridins (115 - 120°C) konnte die Reaktion wesentlich beschleunigt werden. Nach 1 Std. Erhitzen auf 120°C hatten sich 90% der theoretischen Menge an CO_2 gebildet. Gleichzeitig konnte mit DC die Bildung von PheGly-Diketopiperazin und gaschromatographisch das Entstehen von Aethanol nachgewiesen werden; letzteres entsteht bei der Ringschlussreaktion des Dipeptidesters zum Diketopiperazin.

Ausbeute an PheGly-Diketopiperazin: ca. 90%

Dünnschichtchromatographisch konnte im Reaktionsgemisch kein Z-PheGlyOEt nachgewiesen werden (vgl. den entsprechenden Versuch mit dem CO_2-Einlagerungsprodukt in EtPGlyOR, theoretischer Teil, Kap. 5).

4.2.1.2. Die Umsetzung mit Z-Glycin

1,396 g (10 mMol) Glycinäthylester-Hydrochlorid und 1,04 ml (10 mMol) $EtPCl_2$ in 20 ml Pyridin werden nach 15 Min. Reaktionszeit mit 1,912 g (10 mMol) Phe-NCA versetzt. Die Reaktionslösung wird während 1,5 Std. bei ZT unter Rühren reagieren

gelassen, dann mit 2,092 g (10 mMol) Z-Glycin versetzt. Bei ZT kann nur eine sehr langsame Reaktion beobachtet werden, ebenso bei 50°C. Nach 3 Std. Erwärmen auf 100°C hat sich jedoch ca. 50% der theoretischen Menge an CO_2 gebildet (bezogen auf die eingesetzte Menge Phe-NCA); zudem kann mit DC neben Spuren von Nebenprodukten die Bildung von 2 neuen Produkten nachgewiesen werden, die beide keine freie Aminogruppe mehr enthalten:

Produkt I Z-Gly-Phe-Gly-OEt
Produkt II Z-Gly-Gly-OEt

Die Reaktionslösung wird am Rotationsverdampfer vom LM befreit. Der ölige, braune Rückstand wird in EE aufgenommen und je 3 mal mit 2n HCl, gesättigter $NaHCO_3$-Lösung und H_2O gewaschen. Der EE-Extrakt wird mit Na_2SO_4 getrocknet und eingeengt.

Neutralkörper: 4,88 g: Z-Gly-Phe-Gly-OEt und
Z-Gly-Gly-OEt

Nach Auftrennen der beiden Produkte auf einer Kieselgelsäule können rein erhalten werden:

Z-Gly-Phe-Gly-OEt 22*

Ausbeute: 1,6 g (36% bezogen auf die eingesetzte Menge Glycinäthylester-Hydrochlorid)
Smp.: 127 - 128°C
DC: R_f a/0,75 - 0,90 b/0,75 - 0,85 e/0,20 - 0,30

Die Hydrolyse des Produktes in 6n HCl während 24 Std. liefert die beiden Aminosäuren Glycin und Phenylalanin im Verhältnis 2 : 1.

IR in KBr: 3305/3070/2990/2940/1745/1690/1640/1540/1260/ 1215/740/700 cm^{-1}

NMR in $CDCl_3$: 7,02 br ($-\underline{CH}-CO-\underline{NH}-$ und $-CH_2-CO-\underline{NH}-$) / 5,76 T [5,5] Hz ($\emptyset-CH_2-O-CO-\underline{NH}-$) / 5,08 S ($\emptyset-\underline{CH_2}-O-CO-$) / 4,82 ko [7,5 Hz] ($-NH-\underline{CH}-CO-$)/ 4,13 Qa [7 Hz] ($-CO-O-\underline{CH_2}-CH_3$) / 3,86 ko ($-NH-\underline{CH_2}-CO-$) / 3,06 D [6,5 Hz] ($-NH-\underline{CH}(-\underline{CH_2}-)-CO-$)/ 1,23 T [7 Hz] ($-CO-O-CH_2-\underline{CH_3}$)

Z-Gly-Gly-OEt 5d*

Ausbeute: 0,75 g (25% bezogen auf die eingesetzte Menge Glycinäthylester-Hydrochlorid)
Smp.: 76 - 78°C
DC: R_f a/0,70 - 0,80 b/0,80 - 0,85 e/0,25 - 0,35

IR in $CHCl_3$: 3450/3000/1740/1685/1515/1375/1200 br cm^{-1}

Die beiden Produkte sind identisch mit den auf herkömmliche Art hergestellten Vergleichssubstanzen 12a* und 5*.

Herstellung der Vergleichssubstanzen

Z-Gly-Gly-OEt 5*

Siehe experimenteller Teil Kap. 2.2.

Z-Gly-Phe 23*

Nach J.R. Vaughan und R.L. Osato (71)
Eine Lösung von 1,05 g (5 mMol) Z-Glycin und 0,703 ml (5 mMol) Triäthylamin in 15 ml Toluol wird auf -5°C abgekühlt und mit 0,68 g (5 mMol) Chlorameisensäure-isobutylester versetzt. Nach 30 Min. wird eine Lösung von 0,82 g (5 mMol) DL-Phenylalanin in 5 ml (5 mMol) 1n NaOH zugegeben und das Reaktionsgemisch während 3 Std. bei ZT gerührt. Die wässrige Phase wird abgetrennt, mit Ae gewaschen und mit HCl angesäuert, wobei das Produkt als farbloses Oel ausfällt und beim Abkühlen kristallisiert.

Ausbeute: 1,42 g (80%)
Umkristallisation aus EtOH/H_2O
Smp.: 158 - 160°C

Z-Gly-Phe-Gly-OEt 22a*

In 10 ml Pyridin von 0°C werden 0,210 g (1,5 mMol) Glycinäthylester-Hydrochlorid und 0,156 ml (1,5 mMol) $EtPCl_2$ während 15 Min. reagieren gelassen; darauf gibt man 0,535 g (1,5 mMol) Z-Gly-Phe 23* zur Reaktionslösung, lässt bei 100°C während 2 Std. reagieren und entfernt dann das LM am Vakuum. Der Rückstand wird in EE und wenig H_2O aufgenommen, je 3 mal mit 2n HCl, gesättigter $NaHCO_3$-Lösung und H_2O gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen des LM bleibt ein kristalliner Rückstand von Z-Gly-Phe-Gly-OEt.

Ausbeute: 0,523 g (78%)
Umkristallisation aus EE/PAe
Smp.: 127 - 128°C

DC, NMR und IR entsprechen genau der Verbindung 22*

4.3. Die Umsetzung von RPGlyOR' mit Benzoesäureanhydrid

Die Reaktion wurde sowohl mit EtPGlyOMe als auch mit ØPGlyOMe durchgeführt; die Resultate waren in beiden Fällen dieselben.

0,628 g (5 mMol) Glycinmethylester-Hydrochlorid und 0,5 ml (5 mMol) $ØPCl_2$ werden nach 15 Min. Reaktionszeit in 10 ml Pyridin bei 0°C unter Rühren mit 0,57 g (2,5 mMol) Benzoesäureanhydrid versetzt und bei ZT reagieren gelassen. Die Reaktion zum Hippursäuremethylester verläuft sehr rasch und ist nach ca 1 Std. bei ZT beendet.

Zur Isolierung des gebildeten Hippursäuremethylesters wird das LM am Vak. entfernt und der Rückstand in 25 ml Wasser aufgenommen; die wässrige Phase wird 3 mal mit Ae extrahiert. Nach Trocknen mit Na_2SO_4 wird der Ae-Auszug eingeengt. Der Rückstand enthält noch wenig Benzoesäure, die nach dem Lösen aus heissem Wasser auskristallisiert.

Hippursäuremethylester 24*

Ausbeute: 0,6 g (57%)
Umkristallisation aus EE/PAe
Smp.: 79 - 79,5°C
DC: R_f b/0,72 - 0,77
d/0,89 - 0,94

$C_{10}H_{11}NO_3$ (193,21)		C	H	N
	ber.	62.16%	5.74%	7.25%
	gef.	62.22%	5.65%	7.23%

IR in $CHCl_3$: 3430/2990/2950/1740/1660/1600/1580/1515/1435/1485/1370/1220 br cm^{-1}

Herstellung der Vergleichssubstanz

Hippursäuremethylester 24a*

50 ml MeOH werden bei -10°C langsam unter Rühren mit 13,37 ml (184,2 mMol) Thionylchlorid versetzt und 10 Min. bei -8 bis -10°C reagieren gelassen. Nach Zugabe von 30 g Hippursäure in Portionen bei -13 bis -15°C wird noch eine Stunde bei dieser Temperatur, darauf 1 Std. bei ZT reagieren gelassen, bis die Hippursäure vollständig in Lösung gegangen ist. Das Reaktionsgemisch wird am Rotationsverdampfer eingeengt, wobei ein weisser kristalliner Rückstand bleibt.

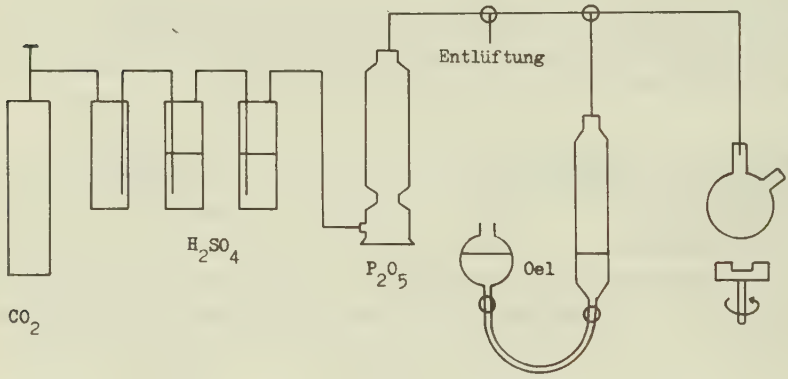
Ausbeute: 26,7 g (82%)
Umkristallisation aus EE/PAe
Smp.: 78 - 79°C

DC und IR identisch mit Produkt 24*

5. Die Umsetzung von Phosphonigsäureimiden mit CO_2

5.1. Allgemeines

Sämtliche Reaktionen wurden in einer Apparatur durchgeführt, welche die Bestimmung der durch das Reaktionsgemisch aufgenommenen Menge CO_2 mit Hilfe eines Gasometers erlaubt:



5.2. Die Reaktion von RPGlyOR' mit CO_2

5.2.1. Allgemeine Arbeitsvorschrift

Im trockenen Reaktionsgefäss, das vorerst nicht mit CO_2 in Verbindung steht, werden 1 Mol GlyOR'.HCl und 1 Mol $RPCl_2$ (R = Ø-, Et-) bzw. 0,5 Mol PCl_3 in Pyridin bei 0°C während 15 Min. reagieren gelassen. Danach wird das Reaktionsgefäss über das Entlüftungsrohr während 10 Sek. evakuiert (Wasserstrahlvakuum), dann am Gasometer, welches trockenes CO_2 enthält, angeschlossen.
Das Leervolumen des Reaktionsgefässes nach dem Evakuieren wurde jeweils in einem Vorversuch bestimmt, bei welchem das

Reaktionsgefäss die dem folgenden Hauptversuch entsprechende Menge Pyridin enthielt. Damit konnte auch die durch das LM selbst aufgenommene Menge CO_2 annähernd bestimmt und berücksichtigt werden.

Die vom Reaktionsgemisch aufgenommenen Volumina CO_2 bewegen sich zwischen 60% und 90% (bezogen auf die RPGlyOR'-Konzentration, vgl. Tabelle Kap. 5.2.2.). Nach beendigter CO_2-Aufnahme können mit DC zwei Hauptprodukte der Reaktion nachgewiesen werden:

Produkt I Carbonyl-diglycin-diester
Produkt II Unbekanntes Produkt, möglicherweise das CO_2-Einlagerungsprodukt von RPGlyOR'

Zur Isolierung des gebildeten Carbonyl-diglycin-diesters I wird, nach Beendigung der CO_2-Aufnahme, das LM bei 0,05 Torr und ZT entfernt, der verbleibende Rückstand in EE und wenig Wasser aufgenommen und je 3 mal mit 2n HCl, gesättigter $NaHCO_3$-Lösung und Wasser gewaschen. Der EE-Extrakt wird über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt.

5.2.2. Carbonyl-diglycin-diester, hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 5.2.1.

RPGlyOR'	mMol	CO_2-Aufn. in mMol	% CO_2 bezogen auf RPGlyOR'	Rkk. zeit	mMol Carbonyl-diglycin-diester isoliert
EtPGlyOEt	7,35	6,65	90,5%	20 h	0,7 mMol
EtPGlyOMe	7,35	6,35	86,5%	20 h	0,49 mMol
ØPGlyOMe	7,35	4,45	60,5%	50 h	0,9 mMol
[1] $P(GlyOMe)_2$	7,35	4,45	60,5%	120 h	0,94 mMol

[1] Nach der Phosphorazomethode mit PCl_3 hergestellt

Eigenschaften der dargestellten Carbonyl-diglycin-diester

Carbonyl-diglycin-diäthylester 25*

Herstellung nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 5.2.1.
(vgl. auch Tabelle 5.2.2.)

Umkristallisation aus heissem EE
Smp.: 143 - 145°C
DC: R_f a/0,83 - 0,90

$C_9H_{16}N_2O_5$		C	H	N
(232,24)	ber.	46.54%	6.94%	12.06%
	gef.	46.81%	6.92%	11.87%

IR in $CHCl_3$: 3420/2990/1740/1680/1545/1380/1190/1105/ 1020 cm^{-1}

NMR 5,68 T [5 Hz] (-NH-) / 4,20 Qa [7 Hz] ($-CH_2-CH_3$)
3,97 D [5,5 Hz] ($-CH_2-NH-$) / 1,28 T [7 Hz]
($-CH_2-CH_3$)

Carbonyl-diglycin-dimethylester 26*

Herstellung nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 5.2.1.
(vgl. auch Tabelle 5.2.2.)

Umkristallisation aus heissem EE
Smp.: 147 - 149°C
DC: R_f a/0,72 - 0,78 b/0,35 - 0,40

$C_7H_{12}N_2O_5$		C	H	N
(204,19)	ber.	41.17%	5.92%	13.72%
	gef.	41.05%	5.99%	13.72%

IR 3420/3010/2950/1740/1680/1540/1440/1375/1180/ 1105/980 cm^{-1}

Herstellung der Vergleichssubstanz

Carbonyl-diglycin-dimethylester 26a*

Nach E. Fischer (72) durch Reaktion von Glycinmethylester mit trockenem Phosgen in Benzol.

Ausbeute: 70%
Smp.: 147 - 149°C

DC und IR identisch mit Substanz 26*

5.2.3. Versuche zur Charakterisierung des Reaktionsproduktes II aus der Umsetzung von RPGlyOR' mit CO_2

Wie die Versuche in Kap. 5.2.1. bzw. 5.2.2. zeigten, führt die Reaktion von RPGlyOR' mit CO_2 nicht zu einem einheitlichen Produkt. Die vom Reaktionsgemisch aufgenommenen Volumina CO_2 bewegen sich, je nach Reaktionsbedingungen, zwischen 60% und 90% (bezogen auf die RPGlyOR'-Konzentration). Nach Beendigung der CO_2-Aufnahme kann mit DC neben Carbonyl-diglycin-diester ein zweites Produkt der Reaktion nachgewiesen werden, das sich unter hydrolytischen Bedingungen zersetzt. In der Annahme, dass es sich bei diesem Produkt um eine Verbindung mit dem Strukturelement >P-O-CO-NH- handelt, welche bei der Umsetzung mit einem Alkohol in den entsprechenden Carbaminsäureester R-O-CO-NH- übergehen könnte, wurde nun das Reaktionsgemisch aus der Reaktion von RPGlyOR' mit CO_2 direkt mit Benzylalkohol versetzt.

Umsetzung mit Benzylalkohol

3,76 mMol EtPGlyOMe in 5 ml Pyridin werden analog wie in Kap. 5.2.1. beschrieben mit CO_2 zur Reaktion gebracht. Nach 21 Std. bei ZT sind 3,25 mMol (73 ml) CO_2 durch das Reaktionsgemisch aufgenommen worden. Unter Rühren werden nun 15 mMol (1,7 ml) Benzylalkohol zur Reaktionslösung hinzugegeben. Nach 3 Std. Erwärmen auf 70°C kann mit DC die Bildung von Z-Gly-OMe nachgewiesen werden, die jedoch bei dieser Temperatur nur sehr langsam verläuft. Nach einstündigem Erhitzen des Reaktionsgemisches auf 120°C können neben Spuren von Glycinmethylester nur Carbonyl-diglycin-dimethylester und Z-Gly-OMe nachgewiesen werden.

Zur Isolierung des gebildeten Z-Gly-OMe wird die Reaktionslösung am Rotationsverdampfer vom LM befreit und 3 mal mit je 90 ml heissem EE extrahiert. Der EE-Extrakt wird eingeengt. Nach Auftrennen der Reaktionsprodukte auf einer Kieselgelsäule konnte der Carbobenzoxyglycin-methylester in reiner Form erhalten werden.

Z-Gly-OMe 27*

Ausbeute: 0,16 g (0,7 mMol)

DC: R_f a/0,75 - 0,85 b/0,75 - 0,80

IR 3450/3010/2960/1730/1515/1440/1365/1200 br/ 1060/1005 cm^{-1}.

Herstellung der Vergleichssubstanz

Z-Gly-OMe 27a*

Nach P. Fankhauser, Dissertation 1969, Universität Basel
Unter Rühren gibt man 62 g (0,55 Mol) Thionylchlorid zu 150 ml (3,75 Mol) auf -15°C abgekühltem Methanol so zu, dass die Temperatur unter -10°C bleibt und streut sofort nach beendeter Zugabe 100 g (0,48 Mol) Z-Glycin langsam ein. Nach 2 Std. bei -18°C lässt man auf ZT erwärmen, dampft nach weiteren 2 Std. am Rotationsverdampfer ein, nimmt in Aether auf und schüttelt alternierend mit Hydrogencarbonat und H_2O aus. Neutralwaschen, Trocknen und Eindampfen der Aetherlösung ergibt ein hochviskoses, gelbes Oel, das durch Destillation gereinigt wird.

Ausbeute: 94 g (88%)
Sdp.: 153 - 154°C / 0,2 Torr
$n_D^{20°}$: 1,681
DC: R_f a/0,75 - 0,85 b/0,75 - 0,80

$C_{11}H_{13}NO_4$		C	H
(223,23)	ber.	59.21%	6.10%
	gef.	59.18%	5.87%

IR: Analog Substanz 27*

Zusammenfassung

In Verfolgung des Konzepts der intramolekularen Amidbildung und in Anlehnung an die bekannte Phosphorazomethode (15,16,17, 18,19) wurde in der vorliegenden Arbeit die Möglichkeit der Verwendung von Phosphonigsäuredichloriden $RPCl_2$ (R=Ph-, Et- und p-CN-Ph-) anstelle des in der Peptidchemie klassischen Reagens PCl_3 geprüft. Es hat sich dabei gezeigt, dass die durch Reaktion von Aminosäureestern mit Phosphonigsäuredichloriden zugänglichen Phosphonimidoaminosäureester (I) mit N-geschützten Aminosäuren oder Peptiden mit sehr guter Ausbeute zu N-geschützten Peptidestern reagieren:

$$1/n\ (R\text{-}\overset{|}{P}\text{-}\overset{|}{N}\text{-}CH_2\text{-}COOR')_n \quad + \quad Sch\text{-}NH\text{-}CHR''\text{-}COOH$$

(I)

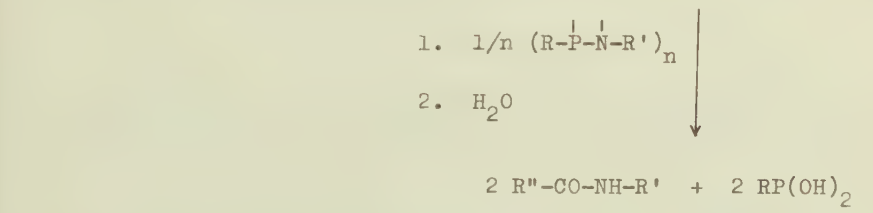
$$\downarrow$$

$$Sch\text{-}NH\text{-}CHR''\text{-}CO\text{-}NH\text{-}CH_2\text{-}COOR' \quad + \quad (RPO)_x$$

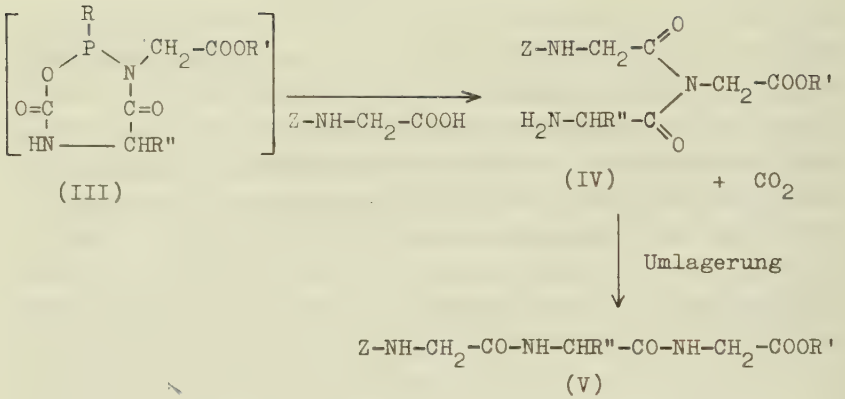
Wie die Phosphorazomethode mit PCl_3 führt jedoch auch die Verwendung von $RPCl_2$ unter den angewandten Bedingungen zum vollständigen Verlust der optischen Aktivität des C-terminalen Aminosäurerestes von acylierten Carboxylkomponenten und zwar interessanterweise unabhängig vom Rest R in $RPCl_2$ (Ergebnis von gaschromatographischen Racemisierungstesten nach F. Weygand et al. (42)).

Als neue Variante der P-N-Spaltung wurde die Reaktivität von Phosphonimidoaminosäureestern mit Säureanhydriden (Bernsteinsäureanhydrid, Benzoesäureanhydrid und N-Carboxyanhydrid von Phenylalanin) untersucht. Die beobachteten Reaktionen bestätigen die Regel, wonach die Phosphor-Stickstoff-Bindung immer durch nucleophilen Angriff am Phosphor und elektrophilen Angriff am Stickstoff gespalten wird. Es werden also bei den

Umsetzungen von Phosphonimidoaminosäureestern mit Carbonsäureanhydriden Amide erhalten, wie sie auch mit Carbonsäuren entstehen; als zweites Produkt tritt intermediär ein gemischtes Phosphonig-Carbonsäure-Anhydrid (II) auf, das seinerseits nochmals, aber langsamer, mit Phosphonigsäureimid zu einem zweiten Aequivalent Amid führt. Im Falle von cyclischen Anhydriden bilden sich Dicarbonsäurediamide:

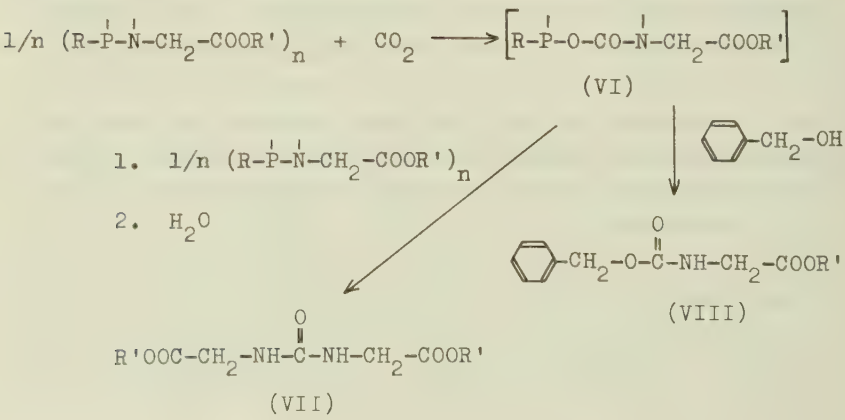


Während das gemischte Phosphonig-Carbonsäureanhydrid (II) aus der Reaktion von Säureanhydriden mit Phosphonigsäureimiden seinerseits mit einem Aequivalent P-N-Verbindung zu einem zweiten Aequivalent Amid weiterreagiert, wird diese Folgereaktion beim entsprechenden Umsetzungsprodukt (III) aus der Reaktion von Phosphonigsäureimid mit N-Carboxyanhydrid unter Normalbedingungen (mehrere Stunden bei Raumtemperatur) nicht beobachtet. Dagegen kann die in diesem Zwischenprodukt noch vorhandene P-N-Bindung mit einem Molekül einer Carbobenzoxy-Aminosäure umgesetzt werden; die dabei langsam gebildete Diacylimidoverbindung (IV) lagert sofort nach bekanntem Schema (81,82) in den entsprechenden Tripeptidester (V) um:



(III) (IV) (V)

Nach dem oben beschriebenen Schema der Reaktionen von Phosphonigsäureimiden mit Carbonsäureanhydriden war zu erwarten, dass auch die Umsetzung mit CO_2 zu einem gemischten Carbaminsäureanhydrid (VI) und weiter zum entsprechenden Harnstoffderivat Carbonyldiaminosäureester (VII) führt. Während letzteres isoliert werden konnte, wurde das intermediäre Auftreten des Carbaminsäureanhydrids (VI) indirekt bewiesen, indem bei Zusatz von Benzylalkohol zum Phosphonimido-CO_2-Reaktionsgemisch neben dem Harnstoffderivat (VII) auch der Carbaminsäureester (Carbobenzoxy-Glycinester) (VIII) erhalten wurde:



Literaturverzeichnis

1 G.M. Kosolapoff, 'Organophosphorus Compounds', John Wiley and Sons, New York 1950

2 A. Michaelis, Chem. Ber. 31 1037 (1898)

3 A. Michaelis, Ann. Chem. 326 129 (1903)

4 A. Michaelis, Ann. Chem. 407 290 (1915)

5 A. Michaelis, K. Luxembourg, Chem. Ber. 26 2205 (1895)

6 H.W. Grimmel, A. Guenther, J.F. Morgan J. Am. Chem. Soc. 68 539 (1946)

7 A. Michaelis, G. Schroeter, Chem. Ber. 27 490 (1894)

8 S. Goldschmidt, H.L. Krauss, Ann. Chem. 595 193 (1955)

9 S. Goldschmidt, F. Obermeyer, Ann. Chem. 588 24 (1954)

10 R.W. Young, K.H. Wood, R.J. Joyce, G.W. Anderson J. Am. Chem. Soc. 78 2126 (1956)

11 R.F. Hudson, 'Structure and Mechanism in Organo-Phosphorus Chemistry', Academic Press, London and New York 1965

12 A.B. Burg, P.J. Slota, J. Am. Chem. Soc. 80 1107 (1958)

13 L. Maier, Helv. 46 2667 (1963)

14 G. Ewart, D.S. Payne, A.L. Porte, A.P. Lane, J. Chem. Soc. 3984 (1962)

15 S. Goldschmidt, H. Lautenschlager, Ann. Chem. 580 68 (1953)

16 S. Goldschmidt, C. Jutz, Chem. Ber. 86 1116 (1953)

17 S. Goldschmidt, H.L. Krauss, Angew. 67 471 (1955)

18 W. Grassmann, E. Wünsch, Chem. Ber. 91 449 (1958)

19 B. Helferich, H. Böshagen, Chem. Ber. 92 2813 (1959)

20 G.W. Anderson, J.Blochinger, R.W. Young, A.D. Welcher, J. Am. Chem. Soc. 74 5304 (1952)

21 G.W. Anderson, A.D. Welcher, R.W. Young, J. Am. Chem. Soc. 73 501 (1951)

22 Houben Weyl, 'Methoden der organischen Chemie', Bd. 12/1 Seite 302

23 Vgl. (22) S. 318

24 W. Grassmann, E. Wünsch, A. Riedel, Chem. Ber. 91 455 (1958)

25 Vgl. (11) S. 42

26 N.A. Smart, G.T. Young, M.W. Williams, J. Chem. Soc. 1960, 3902

27 M.W. Williams, G.T. Young, J. Chem. Soc. 1963, 881

28 B. Rzeszotarka, E. Taschner, A. Kuziel, 'Proc. VI. Europ. Peptide Symposium; Athen, Sept. 1963, Pergamon Press, Oxford

29 S. Goldschmidt, K.K. Gupta, Chem. Ber. 98 2831, (1965)

30 S. Goldschmidt, G. Rosculet, Chem. Ber. 93 2387 (1960)

31 M. Bergmann, L. Zervas, Biochem. Z. 280 (1928)

32 M. Bodanszky, M.A. Ondetti, 'Peptide Synthesis', Interscience Publishers, 1966, S. 137

33 A. Neuberger, Advan. Protein Chem. 4 297 (1948)

34 F. Weygand, A. Prox, L. Schmidhammer, W. König, Angew. 75 282 (1963)

35 J.P. Greenstein, M. Winitz, 'Chemistry of the Amino Acids', Wiley, New York 1961, S. 947

36 Vgl. (33) S. 339

37 B. Riniker, R. Schwyzer, Helv. 44 658 (1961)

38 Vgl. (35) S. 1254

39 J.W. Hinman, E.L. Caron, H.N. Christensen, J. Am. Chem. Soc. 72 1620 (1950)

40 N.B. North, G.T. Young, Chem. and Ind. 1955, 1597

41 M.W. Williams, G.T. Young, J. Chem. Soc. 1963, 5807

42 F. Weygand, D. Hoffmann, A. Prox, Z. Naturforschung 23b, 279, 1968

43 A.J. Kirby, S.G. Warren, 'The Organic Chemistry of Phosphorus', Elsevier Publishing Company, Amsterdam/ London/ New York 1967, S. 244

44 Vgl. (43) S. 1

45 J.R. Van Wazer, C.F. Callis, J.N. Shoolery, R.C. Jones, J. Am. Chem. Soc. 78 5715 (1956)
46 K.S. Pitzer, J. Am. Chem. Soc. 70 2140 (1948)
47 F.A. Cotton, G. Wilkinson, 'Advanced Inorg. Chemistry', Interscience 1962, S. 380
48 W.A. Henderson, S.A. Buckler, J. Am. Chem. Soc. 82 5794 (1960)
49 E. Fischer, Chem. Ber. 33 2370 (1900)
50 M.I. Kabachnik, T.A. Mastryukova, A.E. Shipov, Zh. Obshch. Khim. 33 320 (1963)
51 H. Leuchs, Chem. Ber. 39 857 (1906)
52 H. Leuchs, W. Geiger, Chem. Ber. 41 1721 (1908)
53 M.M. Shemiakin, T.R. Telesnina, V.K. Antonov Zh. Obshch. Khim. 38 1691 (1968)
54 M. Brenner, J.P. Zimmermann, J. Wehrmüller, P. Quitt, I. Photaki, Experimentia 11 397 (1955)
55 M. Brenner, J.P. Zimmermann, J. Wehrmüller, P. Quitt, A. Hartmann, W. Schneider, U. Beglinger, Helv. 40 1947 (1957)
56 M. Brenner, W. Hofer, Helv. 44 1794 (1961)
57 H. Lautenschlager, Dissertation T.H. München 1953
O. Sedlmaier, Dissertation T.H. München
Zusammenfassende Arbeit:
S. Goldschmidt, H.L. Krauss, Angew. 67 471 (1955)
58 Drozd. G.J. Zh. Obshch, Khim. 1968, 1653
59 S. Goldschmidt, M. Wick, Ann. Chem. 575 217 (1952)
60 A.I. Vogel, 'Practical Organic Chemistry', Longmans London, 1961, S. 163 ff.
61 M. Brenner, A. Niederwieser, Experimentia 16 378 (1960)
62 M. Brenner, A. Niederwieser, G. Pataki, Experimentia 17 145 (1960)
63 E. Stahl, 'Dünnschichtchromatographie', Springer Verlag, Berlin 1962, S. 509

64 Vgl. (63) S. 501
65 R. Schliebs, H. Kaiser, DAS 1'119'860 (1959) Farbf. Bayer
66 J.C. Sheehan, G.P. Hess, J. Am. Chem. Soc. 77 1067 (1955)
67 L.D. Quin, S. Stevenson Humphrey, J. Am. Chem. Soc. 82 3795 (1960)
68 M. Brenner, W. Huber, Helv. 36 1109 (1953)
69 T. Curtius, F. Goebel, J. prakt. Chem. 37 150 (1888)
70 M. Bergmann, L. Zervas, Chem. Ber. 65 1192 (1932)
71 J.R. Vaughan, R.L. Osato, J. Am. Chem. Soc. 74 676 (1952)
72 E. Fischer, Chem. Ber. 34 440 (1901)
73 Vgl. (35) S. 999 ff.
74 Org. Synth. 31 88 (1951) B. Buchner, L.B. Lockhart
75 G. Ewart, D.S. Payne, A.L. Porte, J. Chem. Soc. 3984 (1962)
76 Vgl. (11) S. 11
77 C.T. Mortimer, 'Reaction Heats and Bond Strengths', Pergamon Press, Oxford/ London/ New York/ Paris 1962, 198
78 D.W. Clayton, J.A. Farrington, G.W. Kenner, J.M. Turner, J. Chem. Soc. 1398 (1957)
79 J.A. Farrington, P.J. Hextall, G.W. Kenner, J.M. Turner, J. Chem. Soc. 1407 (1957)
80 J. Chem. Soc. 5122 (1952)
81 T.H. Wieland, H. Mohr, Ann. Chem. 599 222 (1956)
82 T.H. Wieland, H. Urbach, Ann. Chem. 613 84 (1958)
83 Vgl. (22) S. 1
84 M. Brenner, 'Peptides', North-Holland Publishing Company, Amsterdam, 1967
85 F. Weygand, P. Klinke, I. Eigen, Chem. Ber. 90 1896 (1957)
86 R.W. Roesle, Chem. & Ind. 1959, 1121
87 St. Guttmann, Helv. 44 733 (1961)
88 E. Brand, Ann. N.Y. Acad. Sci. 47 189 (1946)

Curriculum vitae

Als Sohn des Arthur Giger, Buchhalter, von Niedergösgen/SO und der Gertrud, geb. Meier, wurde ich, Urs Arthur Giger, am 18. März 1942 in Basel geboren.

In Basel besuchte ich die Primarschule und die Unterstufe des Realgymnasiums, anschliessend die Maturitätsabteilung der Kantonalen Handelsschule, wo ich 1962 die Maturitätsprüfung bestand.

Im Sommersemester 1962 immatrikulierte ich mich an der Universität Basel und belegte Chemie als Hauptfach, Mathematik, Physik, physikalische Chemie und Zoologie als Nebenfächer. Im Oktober 1963 bestand ich das erste Vordiplom (anorganische Chemie, organische Chemie, Mathematik), im November 1964 das zweite Vordiplom (Physik, Zoologie) und im Oktober 1966 das Diplomexamen (anorganische Chemie, organische Chemie, physikalische Chemie).

Die vorliegende Arbeit begann ich unter Leitung von Herrn Prof. M. Brenner im Januar 1967.
Seit Oktober 1969 bin ich als Assistent am Institut für Organische Chemie der Universität Basel tätig.

Während meines Studiums besuchte ich Vorlesungen und Praktika folgender Dozenten:

E. Baumgartner, H. Balli, M. Brenner, P. Buchner, H. Erlenmeyer, S. Fallab, J. Gantner, C.A. Grob, E. Heilbronner, P. Huber, A. Marxer, E. Miescher, H. Nüesch, A. Portmann, T. Reichstein, H. Reinhard, P. Schiess, E. Schmid, Ch. Tamm, M. Thürkauf, R. Wizinger, R. Zürcher.